



USAL  
UNIVERSIDAD  
DEL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSGRADO  
Cátedra de Infectología Pediátrica

***Primer Curso Universitario de  
Vacunas en la Práctica Pediátrica  
con modalidad a distancia***

Fascículos  
Médicos



USAL  
UNIVERSIDAD  
DEL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSGRADO  
Cátedra de Infectología Pediátrica

*Primer Curso Universitario de  
Vacunas en la Práctica Pediátrica  
con modalidad a distancia*

Fascículos  
Médicos

UNIVERSIDAD  
DE EL SALVADOR



Primer Curso Universitario de  
Vacunas en la Práctica  
con modalidad a distancia

Prácticas  
Médicas

El material entregado es de propiedad intelectual  
de los autores quienes han cedido a Aventis Pasteur  
el derecho de impresión y distribución.

Está prohibida toda reproducción o copia  
sin la autorización correspondiente.

## **Primer Curso Universitario de Vacunas en la Práctica Pediátrica con modalidad a distancia**

Universidad del Salvador - 2003



### **Objetivo del curso**

Actualización con orientación práctica sobre las vacunas que se presentan en pediatría ambulatoria y prevención de enfermedades.

### **Modalidad**

Curso a distancia con actividad presencial obligatoria y discusión temática con el docente. Entrega de certificado de la universidad a quienes hayan aprobado la evaluación final y asistido a la actividad presencial.

### **Vacantes**

Curso Rosario	200 vacantes
Curso Córdoba	250 vacantes
Curso Bs. As.	400 vacantes

### **Duración**

200 horas.

### **Requisitos**

Para la inscripción se requiere una fotocopia de la matrícula o diploma acreditando al participante como médico con más de 5 años de graduado.

### **Inscripción**

Los interesados deberán inscribirse con el representante de Aventis Pasteur o llamar al 0800-888 VACUNA (822862).

### **Evaluación**

Se realizará a través de un examen multiple choice.

Los exámenes se deberán enviar hasta:

30 de Septiembre - Curso Rosario

10 de Octubre - Curso Córdoba

10 de Noviembre - Curso Buenos Aires

a la Casilla de Correo nº 119 - (1642) Buenos Aires, ó

Aventis Pasteur S.A., Av. Int. Tomkinson 2054 - (1642) - San Isidro, Buenos Aires. Tel.: 4732-5300

At.: Dto. Mktg. Sector Call Center

### **Informes**

• 4961-4671, de lunes a viernes, de 8,30 a 13 hs.

• [eduardolopez@sinectis.com.ar](mailto:eduardolopez@sinectis.com.ar)



## Disertantes

### DIRECTOR

---

#### **Eduardo López**

- Jefe de División de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez
- Director de la Carrera de Especialista en Infectología Pediátrica de la Facultad de Medicina de la UBA
- Autor de libros de la especialidad:  
"Vacunas en la práctica pediátrica"  
"Manual de infectología pediátrica"  
"Infecciones en pediátrica ambulatoria"

### SUBDIRECTORA

---

#### **María Marta Contrini**

- Médica especialista en Enfermedades Infecciosas
- Médica de Staff Servicio de Infectología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez
- Docente Residencia de Infectología Pediátrica Universidad de Buenos Aires
- Docente Cátedra de Infectología Pediátrica Universidad del Salvador

### DOCENTES

---

#### **Roberto Debbag**

- Médico Infectólogo Principal y Pediatra del Hospital Nacional de Pediatría J.P. Garrahan
- Médico Coordinador Departamento de Vacunas FUNCEI
- Jefe del Programa de tratamiento ambulatorio para infecciones severas del Hospital J. P. Garrahan

#### **Silvia González Ayala**

- Profesora titular de la Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional La Plata
- Jefe de Servicio Enfermedades Infecciosas del Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata

#### **Noemí Rivas**

- Jefe de Unidad de Unidad de Infectología del Hospital de Niños Dr. R. Gutierrez.
- Subdirectora Carrera Post- Básica de Infectología Pedátrica de la Facultad de Medicina de la UBA
- Coordinadora de la Subcomisión del paciente neutropénico y transplantado (SIPNYT) de la Sociedad Argentina de Infectología
- Miembro de la Immunocompromised Host Society
- Miembro Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica
- Docente autorizado de Pediatría III, Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de la UBA

#### **Hugo Paganini**

- Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI) Director: Dr. Daniel Stamboulion.
- Médico principal en infectología del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital J. P. Garrahan
- Miembro de la Comisión de Infectología pediátrica, inmunizaciones y huésped inmunocomprometido de la Sociedad Argentina de Infectología.
- Vocal de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Infectología

#### **Ana Ceballos**

- Pediatra Infectóloga del Servicio de Infectología Hospital de Niños de Córdoba
- Secretaria del Comité de Infec. de la S. A. Pediatría (filial Córdoba)
- Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Pediatría de la UCN

#### **Dr. Miguel Tregnaghi**

- Doctor en Medicina / Pediatra Infectólogo
- Profesor de Infectología Pediátrica, Jefe del depto. de Pediatría en el Hospital Infantil
- Director del Centro de Investigaciones

<b>1. Consultas habituales sobre generalidades de vacunas</b> . . . . .	7
Dr. Roberto Debbag	
<b>2. Dónde estamos con la vacunación en la actividad pública y privada.</b>	
<b>Calendario Nacional de vacunación / Recomendado</b> . . . . .	15
Dra. Silvia E. González Ayala	
<b>3. Dónde estamos con la vacunación en la actividad pública y privada.</b>	
<b>Oportunidades perdidas en vacunación (Presentación Ciudad de Córdoba)</b> . . . . .	19
Dra. Ana Ceballos	
<b>4. Hepatitis A: Mitos y Verdades</b> . . . . .	23
Dr. Eduardo López	
<b>5. Vacuna de Varicela</b> . . . . .	29
Dr. Roberto Debbag	
<b>6. Vacunas Antimeningocócicas</b> . . . . .	37
Dra. Silvia E. González Ayala	
<b>7. Vacuna Antineumocócica</b> . . . . .	43
Dra. María Marta Contrini	
<b>8. Vacuna Antineumocócica (Presentación Ciudad de Córdoba)</b> . . . . .	47
Dr. Miguel Tregnaghi	
<b>9. Vacuna de Gripe</b> . . . . .	49
Dra. María Marta Contrini	
<b>10. Vacunas Combinadas Acelulares de Pertussis (Tos Convulsa)</b> . . . . .	57
Dr. Eduardo L. López	
<b>11. Vacuna Polio Oral vs. Polio Inyectable</b> . . . . .	65
Dr. Roberto Debbag	
<b>12. Vacuna doble viral en adolescentes y adultos: ¿se justifica?</b>	
<b>Debate con integrantes del panel</b> . . . . .	69
Discusión entre el panel	
<b>13. Uso de vacunas en niños inmunosuprimidos Hemato-Oncológico</b> . . . . .	71
Dra. Noemí A. Rivas	
<b>14. Uso de vacunas en niños inmunosuprimidos no Hemato-Oncológico</b>	
<b>(Presentación Ciudad de Rosario - Santa Fé)</b> . . . . .	75
Dr. Hugo Paganini	

## Consultas habituales sobre generalidades de vacunas

Dr. Roberto Debbag

### ¿Se pueden administrar todas las vacunas juntas?

No se conocen en la actualidad contraindicaciones para la aplicación simultánea de las vacunas en los niños y lactantes. La simultaneidad en la administración tampoco afecta la eficacia y seguridad de las vacunas. Habitualmente, la inmunidad que brinda una vacuna no se altera por las respuestas de otras; sin embargo, la administración simultánea de la vacuna Sabin y las vacunas contra el cólera y la fiebre amarilla constituyen una excepción, por la interferencia entre los serotipos de poliovirus que componen a la primera. Esta situación se basa en que las respuestas de anticuerpos de ambas vacunas se ven alteradas (disminuidas) cuando se administran simultáneamente, o bien separadas por un corto período. La aplicación de estas vacunas debe hacerse con un intervalo mínimo de tres semanas.

Las vacunas triple viral, triple bacteriana, cuádruples (DPT más anti *Haemophilus influenzae*) y Sabin han demostrado tasas similares de efectividad y efectos adversos, comparadas con su administración en momentos diferentes. Por lo tanto, todas las vacunas, con excepción de aquellas contra el cólera y la fiebre amarilla, pueden ser administradas en forma simultánea sin modificar su eficacia y seguridad. En la mayoría de los casos, además, se reducen de esta forma las oportunidades perdidas en inmunización.

### ¿Es posible combinar las vacunas en una sola aplicación?

En los últimos años se registraron avances en las investigaciones que demuestran que algunas vacunas pueden combinarse para ser administradas en una sola aplicación, por ejemplo, la vacuna cuádruple (triple bacteriana/anti *H. influenzae* tipo b). Existen otras combinaciones en estu-

dio, que tienen como objetivo disminuir el número de aplicaciones y evitar la pérdida de oportunidades para vacunar, por ejemplo, combinaciones de vacunas anti hepatitis B y A. Sin embargo, no es posible mezclar varias vacunas en una jeringa y aplicarlas, ya que existe la probabilidad de incompatibilidad; por eso, todas las combinaciones deben ser estudiadas a través de pruebas serológicas que certifiquen la seroconversión, en estudios randomizados, doble ciegos y prospectivos, para demostrar la posibilidad de su combinación. No quedan dudas de que en el futuro las inmunizaciones se realizarán a través de vacunas combinadas.

### ¿Hay contraindicaciones para el uso de algunas vacunas?

Existen algunas precauciones y contraindicaciones específicas para algunas vacunas que se muestran en forma práctica en la Tabla 1, y que fueron publicadas en el Morbidity and Mortality Weekly Report, en 1994. Es importante destacar que las precauciones, si bien no son contraindicaciones, deben ser evaluadas cuidadosamente, considerando el riesgo-beneficio. En la tabla también se muestran aquellas situaciones que no representan una contraindicación, y que generan oportunidades perdidas para la vacunación, como por ejemplo, enfermedades leves, antibiótico terapia, reacciones locales posteriores, entre otras.

TABLA 1

## Guía para las contraindicaciones y las precauciones en vacunación

	Contraindicaciones	Precauciones [1]	No Contraindicada
• Vacunas DPT, DPaT, OPV, IPV, Triple viral, Hib, VHB [*]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La reacción anafiláctica a una vacuna contraindica la administración de dosis futuras de esa misma vacuna.</li> <li>- La reacción anafiláctica a alguno de los compuestos de una vacuna contraindica su uso.</li> <li>- Cualquier enfermedad severa, con o sin fiebre.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por reacción local posterior a la aplicación de una vacuna.</li> <li>- Enfermedad leve a moderada, con o sin fiebre.</li> <li>- Prematuridad (se deben usar las mismas dosis e indicaciones).</li> <li>- Exposición reciente a enfermedades infecciosas.</li> </ul>
• Triple • DPT • Cuádruple (Hib/DPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía dentro de los 7 días posterior a la administración de dosis previas de DPT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre &gt; 40,5° C, dentro de las 48 hs. posteriores a la vacunación.</li> <li>- Colapso o estado de shock (episodio de hipotonía e hiporespuesta) dentro de las 48 hs. posteriores a la vacunación.</li> <li>- Convulsiones dentro de los tres días posteriores a la vacunación.</li> <li>- Llanto persistente e inconsolable por más de tres horas, dentro de las 48 hs. posteriores a la vacunación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura &lt; 40,5° C postvacunación con DPT.</li> <li>- Historia personal o familiar de convulsiones. [2]</li> <li>- Historia familiar de niños con síndrome de muerte súbita.</li> <li>- Historia familiar de reacciones adversas postvacunación con DPT.</li> </ul>
• Antipoliomielítica oral (Sabin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV) o contacto con paciente HIV.</li> <li>- Pacientes inmunocomprometidos (tumores sólidos y hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, terapias inmunosupresoras).</li> <li>- Contactos de pacientes con inmunodeficiencias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alimentación materna.</li> <li>- Antibioticoterapia.</li> <li>- Diarrea.</li> </ul>
• Antipoliomielítica inactivada (Salk)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción anafiláctica a la neomicina o estreptomina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo</li> </ul>	
• Triple viral (sarampión - rubéola - paperas) [3]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción anafiláctica a la ingestión de huevo o neomicina. [4]</li> <li>- Embarazo.</li> <li>- Pacientes inmunocomprometidos (tumores sólidos o hematológicos, inmunodeficiencias congénitas, terapias inmunosupresoras).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicación reciente (dentro de los tres meses) de inmunoglobulinas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración simultánea de test de tuberculina.</li> <li>- Embarazo de la madre (no contraindica la administración del niño).</li> <li>- Contacto familiar con inmunodeficiencia.</li> <li>- Infección por HIV.</li> <li>- Reacción no anafiláctica al huevo o a la neomicina.</li> </ul>
• Vacuna conjugada Hib	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguna.</li> </ul>		
• Vacuna hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguna.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo</li> </ul>
• Vacuna hepatitis A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguna.</li> </ul>		



[1] Las precauciones, si bien no son contraindicaciones, deben ser evaluadas cuidadosamente, considerando el riesgo beneficio. La administración de la vacuna DPT en pacientes con enfermedad neurológica debe ser decidida en forma individual. Es prudente evitar el riesgo potencial durante el embarazo. De todos modos, si es necesaria la inmediata protección contra poliomielitis, la Sabin oral es la vacuna recomendada.

[2] Para los niños con historia familiar o personal de convulsiones se debe considerar el uso de acetaminofeno antes de la administración de DPT, cada cuatro horas, durante 24 horas.

[3] Se recomienda un intervalo de por lo menos 30 días entre las vacunas a virus vivos (sarampión, rubéola, paperas, etc.), debido al riesgo de producir menor respuesta cuando se las administra simultáneamente.

[4] En las personas con alergia mayor o antecedentes de reacción anafiláctica al huevo (esto es extremadamente raro) deben evitarse las vacunas mencionadas.

[\*] DPT: triple bacteriana (difteria - tétanos - pertusis); DPaT: pertusis acelular; OPV: Sabin; IPV: Salk; Triple viral: sarampión - rubéola - paperas; Hib: *H. influenzae* tipo b; VHB: Hepatitis B

## ¿En qué lugar de la heladera se colocan las vacunas?

Las siguientes son recomendaciones internacionales para la buena conservación de las vacunas:

- Las vacunas deben colocarse en la parte media y superior de la heladera.
- No deben colocarse en los compartimientos de las puertas.
- En las puertas de las heladeras deben colocarse botellas de agua (preferentemente plásticas), separadas entre sí, para estabilizar y recuperar la temperatura interna en forma rápida, luego de la apertura de las puertas o en caso de cortes de energía, y mantener temperaturas aceptables durante aproximadamente 6 horas en climas cálidos, o 12 horas en climas fríos.

Es importante remarcar que las heladeras deben destinarse únicamente a la conservación de vacunas y hemoderivados, evitando el almacenamiento de alimentos, bebidas u otros productos.

Para su adecuado funcionamiento, la heladera debe estar ubicada en un sitio sombrío, alejada de fuentes de calor, separada de la pared por lo menos 15 cm para una buena ventilación del motor, limitando la apertura de las puertas al retiro o almacenamiento de las vacunas.

## ¿Es real que las vacunas deben conservarse estrictamente bajo cadena de frío?

Sí. Un inadecuado procedimiento de conservación en frío de las vacunas puede contribuir a fallas en su efectividad y/o producir mayores efectos adversos. El rango de conservación de las vacunas es de 2 a 8° C. Ciertas vacunas son muy sensibles a los aumentos de temperatura, por ejemplo, la vacuna Sabin, la antisarampionosa y la de la fiebre amarilla, y otras, a la congelación; en este último grupo se encuentran la antitetánica, la antidiftérica, la polio inactivada, las vacunas anti *H. influenzae*, antihepatitis B y la antigripal. Por otro lado, algunas de las vacunas que no fueron conservadas bajo este rango de temperaturas pueden presentar evidencias físicas de alteración (grumos difíciles de disolver con la agitación), pero otras no.

Es importante, también, conocer las recomendaciones de los elaboradores, que figuran en los prospectos.

## ¿Es verdad que un paciente que es alérgico al huevo no puede recibir vacunas elaboradas en embrión de pollo?

Algunas vacunas, como la antisarampionosa, la antiparotidea, la vacuna contra la fiebre amarilla o la influenza contienen cantidades mínimas de las llamadas ovoproteínas, que pueden desencadenar reacciones graves en pacientes con alergia mayor a los componentes relacionados con el huevo. Para tranquilidad de todos, estas reacciones son extremadamente raras; se estima que en la Argentina existirían sólo dos o tres individuos con este tipo de alergia grave; en Francia se presume la existencia de dos o tres personas. Otro ejemplo de lo excepcional de estas alergias fue visto durante la campaña de vacunación anti-sarampionosa, realizada en Brasil en 1992; sobre 50 millones de dosis aplicadas hubo sólo un informe de un niño de 15 años, en Río de Janeiro, con este tipo de alergia post-vacunación. La literatura internacional menciona que los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas luego de la ingestión de huevo, deberían someterse previamente a pruebas cutáneas con la vacuna a administrar. Sin embargo, los resultados de algunos estudios con triple viral son controvertidos, ya que la hipersensibilidad puede estar relacionada con otros componentes y no con los ovoantígenos.

## ¿Qué vacunas no pueden administrarse en un huésped inmunocomprometido?

En los pacientes inmunocomprometidos, como por ejemplo, pacientes con cáncer bajo quimioterapia o aquellos que reciben inmunosupresores, se debe tener presente que

las vacunas a virus vivos atenuados (Sabin, triple viral) están contraindicadas. Esta contraindicación se basa en la probabilidad de producir efectos indeseables, por ejemplo, infecciones fatales que pueden ocurrir luego de la vacunación Sabin o antisarampionosa. Otras consideraciones son los contactos domiciliarios de estos pacientes, que tampoco deben recibir vacuna Sabin oral, debido a que las cepas de la vacuna pueden ser transmitidas a los huéspedes inmunocomprometidos. No obstante, los hermanos o contactos pueden recibir la vacuna triple viral, ya que los virus vivos de la vacuna no son transmisibles. Existe una excepción: la vacuna contra la varicela, que si bien está elaborada con virus atenuados, estaría indicada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión.

### **Si un paciente está bajo tratamiento con corticoides ¿qué vacunas no se le pueden administrar?**

Las vacunas que están contraindicadas en pacientes bajo terapia con corticoides son las vacunas a virus vivos: Sabin, sarampión, rubéola y paperas. A los fines prácticos, se debería clasificar a los pacientes que reciben corticoides de la siguiente manera:

- Los niños previamente sanos, que reciben dosis diaria de mantenimiento baja o moderada, durante un tiempo menor a dos semanas, que no tienen enfermedades de base que afecten su sistema inmunitario, pueden recibir las vacunas a virus vivos. También se incluyen en esta categoría a los pacientes que reciben corticoides en forma tópica, por ejemplo, aerosoles para el tracto respiratorio o cremas para uso dermatológico.
- Los niños tratados con corticoides sistémicos en dosis altas no deben recibir vacunas a virus vivos. La mayoría de los autores consideran que la dosis inmunosupresora es mayor de 2 mg/kg/día o más de 20 mg/día de prednisona, o su equivalente.

### **¿Qué vacunas deben administrarse a los huéspedes inmunocomprometidos?**

Si bien la información sobre efectividad o efectos adversos es escasa en relación a la administración, en los huéspedes inmunocomprometidos, de algunas de las vacunas disponibles en la actualidad (depende del tipo de inmunosupresión, de la enfermedad de base o de la terapia inmunosupresora que recibió el paciente) todos los pacientes con déficit inmunológico deberían ser evaluados específicamente en lo que se refiere a inmunizaciones. Como regla general, se debe recordar que este tipo de huéspedes no pueden recibir vacunas a virus vivos, sí las inac-

tivadas, que no presentan ningún riesgo para su utilización. La Tabla 4 es una guía para el uso de vacunas en niños con cáncer y en niños esplenectomizados.

TABLA 4

#### **Guía para el uso de vacunas en niños con cáncer y/o niños esplenectomizados**

Vacunas	Edad
DPT	2, 4, 6 y 18 meses; refuerzo a los 6 años.
Antipoliomielítica	
Oral (Sabin)	Contraindicada
Inactivada (Salk)	2, 4, 6 y 18 meses; refuerzo a los 6 años.
Antisarampionosa	Contraindicada
Antirubeólica	Contraindicada
Antiparotidea	Contraindicada
Anti - H. influenzae tipo b	2, 4, 6 y 18 meses
DP (doble)	16 años y cada 10 años, de por vida
Antineumocócica	1 sola dosis (a partir de los 2 años)

### **Dentro de un mismo esquema, ¿es posible administrar una dosis de una marca y luego otra?**

Las vacunas llamadas comparables (producidas por diferentes elaboradores), administradas de acuerdo con las indicaciones, son consideradas intercambiables, a pesar de que, para algunas de ellas, existe escasa documentación.

### **Si se interrumpió el esquema de vacunación ¿qué conducta se debe adoptar?**

Antiguamente se recomendaba que, transcurridos más de 6 meses desde el vencimiento del plazo de vacunación, por ejemplo con vacuna DPT o Sabin, había que recomenzar el esquema. Hoy se recomienda, frente a pacientes con esquemas incompletos, no comenzar nuevamente el cronograma, sino solamente completar las dosis faltantes.

### **¿Cuál es el sitio de elección para la administración de una vacuna inyectable?**

Las vacunas inyectables deben ser aplicadas en un sitio libre de complicación nerviosa o vascular y debe estar documentado que la aplicación en ese sitio resulte efectiva. Los lugares de aplicación recomendados son la cara lateral del muslo, en los menores de 15 meses de edad o no deambulantes, y la zona deltoidea. La región glútea no debe usarse para las inmunizaciones en lactantes, por la probabilidad de lesión vascular o del nervio ciático y, también, por la mayor capa grasa y menor capa muscular a esta edad. Las vacunas antirrábica y antihepatitis B no se deben



aplicar en la región glútea a ninguna edad, debido a que su inmunogenicidad es menor cuando se la aplica en este sitio; se recomienda su aplicación sólo en el músculo deltoides.

Las vacunas parenterales que contengan adyuvantes -adsorbidas en aluminio- (DPT, doble, cuádruple, etc.), deben inyectarse profundamente, en sitios con buena superficie muscular y con una aguja que garantice la penetración al músculo.

En los pacientes con enfermedades que alteren los mecanismos de coagulación, el riesgo de sangrado por inyección IM puede ser reducido si las vacunas se administran con aguja fina y luego de factores de reposición. Sin embargo, existen vacunas de administración IM que podrían, en estas situaciones, ser administradas por vía subcutánea; por ejemplo, las vacunas anti *H. influenzae*, antineumocócicas y antimeningocócicas.

**¿Cuál es el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la aplicación de una vacuna y la aparición del efecto adverso para considerar que pueden estar relacionados?**

En EE.UU., donde no sólo se denuncian los efectos adversos sino que, además, existe el Programa Nacional de Compensaciones por Daños por Vacunación en Pediatría (National Childhood Vaccine Injury Compensation Program), están regulados los intervalos que pueden transcurrir para la denuncia y para la compensación, como se muestra en la Tabla 6.

TABLA 6

Efectos adversos por vacunación. Intervalos			
Vacuna/toxóide	Efecto adverso	Intervalo p/ denuncia	Intervalo p/compesación
DPT	Anafilaxia, encefalopatía, Colapso, síndrome hipotónico-hiporreactivo, Convulsiones.	24 hs. 7 días	24 hs. 3 días 3 días.
Triple viral, DT y tétanos	Anafilaxia Encefalopatía	24 hs. 15 días (triple) 7 días (DT y T)	24 hs. 15 días (triple) 7 días (DT y T)
Sabin	Poliomielitis paralítica En huésped normal En huésped inmuno-comprometido	30 hs. 6 meses	30 hs. 6 meses

**Los recién nacidos prematuros, ¿pueden ser vacunados con dosis plenas de vacunas?, ¿a partir de qué edad?**

Los recién nacidos prematuros deben ser inmunizados a la edad cronológica habitual y no se deben reducir las dosis de vacuna.

Estos niños deberán recibir la DPT y la vacuna anti *Haemophilus influenzae* aunque estén internados, pero no se les deberá administrar la vacuna Sabin oral por la probabilidad de transmisión hospitalaria.

Los niños prematuros, hijos de madres HBsAg positivas, deben recibir gammaglobulina y vacuna anti hepatitis A dosis habituales. No se ha determinado el momento óptimo de inmunización de los prematuros de menos de 2 kg hijos de madres HBsAg negativas, por lo que se recomienda vacunarlos una vez superado dicho peso.

**Si un paciente no tiene ninguna vacuna o su estado inmunitario es dudoso o desconocido, ¿qué conducta se debe adoptar?**

Estos pacientes deben ser considerados no inmunizados y susceptibles, y deben ser vacunados. No existe evidencia de que dosis repetidas de vacunas, como por ejemplo de triple viral, vacuna anti *H. influenzae*, antihepatitis B o antipoliomielítica, sean perjudiciales para los pacientes, o que tengan, potencialmente, mayores efectos adversos. En el caso de los niños mayores de 7 años de edad se debe indicar doble niños y no triple bacteriana.

La Tabla 3 muestra, en forma práctica, las recomendaciones para niños no inmunizados durante el primer año de vida.

TABLA 3

**Niños no inmunizados durante el primer año de vida. Tiempos de vacunación sugeridos**

• Menores de 7 años
Primera visita: cuádruple, Sabin, triple viral.
A los 2 meses: cuádruple* y Sabin
A los 4 meses: DPT y Sabin
• Niños entre 5 y 7 años
DPT y Sabin.

\* La segunda dosis de vacuna cuádruple está indicada sólo en niños cuya primera dosis fue administrada antes de los 15 meses.

**¿Qué vacunas debo aplicarme, como personal de la salud?**

La más importante e indispensable es la vacuna contra la hepatitis B, por las siguientes razones: la hepatitis B es una enfermedad transmitida por sangre, producida por un virus 100 veces más infectante que el virus de la inmunodeficiencia adquirida; por ejemplo, frente a un accidente punzante con aguja contaminada con sangre infectada con HIV, la probabilidad de contagio es de alrededor del 0,4%, mientras que si esto ocurre con un elemento contaminado con virus de hepatitis B, es del 30%. Además, los pacientes

con hepatitis B tienen la probabilidad de transformarse en portadores crónicos (10%) y posteriormente, padecer cirrosis. Lo que es más grave aún es que los pacientes con cirrosis relacionada con hepatitis B tienen un riesgo 247 veces mayor de contraer cáncer hepático que la población en general. **El cáncer hepático es el único cáncer que se previene con una vacuna.**

La vacuna doble adultos, cuya aplicación se recomienda cada 10 años en la población general, también es indispensable para los trabajadores de la salud.

Otra vacuna especial es la **antigripal**, para el personal que atiende a pacientes de alto riesgo (ancianos, enfermos cardíacos, pulmonares crónicos o inmunocomprometidos), por la probabilidad de contagio.

Por último, todas las mujeres en edad fértil deberían conocer su estado serológico frente a la rubeola, y si fueran negativas, vacunarse.

### ¿Qué vacunas se pueden administrar durante el embarazo?

Cuando se indica una vacuna a una mujer embarazada se deben considerar tres aspectos: si puede existir un riesgo aumentado de efecto adverso, si el riesgo de exposición de la mujer es alto y si la infección puede ser de riesgo para la paciente o el feto. Si bien la única vacuna recomendada de rutina es la antitetánica, existe evidencia de que otras vacunas, como la antiinfluenza, la antineumocócica o la vacuna contra la hepatitis B son seguras. Todas estas deben ser indicadas si la mujer embarazada tiene riesgo de contraer enfermedad grave o complicada.

Las vacunas a virus vivos están contraindicadas, por lo cual es de suma importancia tratar de inmunizar a las mujeres no protegidas o verificar, antes del embarazo, si los esquemas de triple viral están completos. A pesar de la preocupación que puede causar la vacunación antirubeólica accidental durante el embarazo, no hay evidencia acumulada de efecto adverso relacionado con esta vacuna durante este periodo.

### ¿Qué precauciones debe tenerse con el uso de gammaglobulinas y qué reacciones adversas pueden ocurrir?

Para el uso de gammaglobulinas (GG) se debería previamente tener en cuenta:

- Las GG de uso IM se deben administrar en forma profunda.
- Las GG sólo se deben usar si se documentó previamente su eficacia.
- Los pacientes con trastornos de la coagulación no deberían recibir GG IM.

A pesar de que las reacciones adversas son raras, se debe fácilmente disponer de medidas para su tratamiento.

Las reacciones adversas de las GG se pueden dividir en las posteriores a la administración IM o las que siguen a su empleo IV. Luego de la GG IM, lo más frecuente son los síntomas locales de dolor y sensación de tumefacción. Otras reacciones, muy raras por su frecuencia, son dolor torácico, anafilaxia y colapso, juntos o individualmente.

Luego de la administración de GG IV, la frecuencia de aparición de efectos adversos oscila entre el 2 y el 5% de los casos. Habitualmente son leves y autolimitados y están relacionados con pirogenemias caracterizadas por fiebre, cefaleas, mialgias, mareos y vómitos. Otras reacciones, menos frecuentes aún, son las manifestaciones vasomotoras o la meningitis aséptica.

### ¿Dónde puede obtenerse bibliografía sobre vacunas?

Existen diversas publicaciones nacionales e internacionales sobre vacunas:

- *Red Book*: se publica cada tres años aproximadamente y es una de las fuentes más significativas para obtener datos y respuestas a preguntas específicas que se plantean en la práctica diaria.
- *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*: publicado semanalmente en forma de suplementos por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC), contiene recomendaciones del Comité Asesor de Inmunizaciones sobre el uso de las diferentes vacunas.
- *Pediatrics*: contiene recomendaciones del Comité de Enfermedades Infecciosas de EE.UU., aprobadas por la Academia Americana de Pediatría.
- *Vaccine*. Plotkin SA, Mortimer EA, Eds. Philadelphia: WB Saunders.
- *Pediatric Infectious Diseases*, de publicación bimestral, que no sólo contiene diferentes estudios de investigación sobre vacunas sino también recomendaciones, prácticas
- *Vaccine*: publicación mensual internacional editada por Elsevier Science Ltd; Oxford, Gran Bretaña.

### ¿Existen recomendaciones para mejorar las tasas de inmunizaciones y la calidad de atención de los pacientes?

Sí. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) publicó, en 1993, los llamados "Estándares para prácticas de inmunizaciones pediátricas". Estas recomendaciones expresan el consenso nacional del



Comité de Vacunas de los EE.UU., cuyo objetivo primordial es proteger a todos los niños y lograr que, en el año 2.000, el 90% de los niños de 2 años estén inmunizados.

Estos estándares están dirigidos a todos los profesionales de la salud, pertenecientes a sectores públicos o privados, y se basan en facilitar la disponibilidad de las vacunas, educar a las familias, crear programas de inmunizaciones, de rastreo de oportunidades perdidas, de auditorías para evaluar índices de cobertura, etc. La Tabla 2 resume los estándares para las inmunizaciones pediátricas.

TABLA 2

---

**Estándares para las inmunizaciones en pediatría**

---

- Los vacunatorios deben ser de fácil acceso y disponibilidad.
  - No existen requisitos previos para recibir una vacuna.
  - Los servicios de inmunizaciones deben ser gratuitos o de bajo costo.
  - Se debe utilizar todo encuentro clínico para evaluar los esquemas de vacunación del paciente.
  - Educar a los padres sobre las inmunizaciones.
  - Informar sobre los beneficios y probables efectos adversos de las vacunas.
  - Todas las vacunas que un niño necesite en esa consulta se deben administrar simultáneamente.
  - Los servicios de inmunizaciones utilizarán registros precisos y completos.
  - Denunciar los efectos adversos.
  - Usar procedimientos adecuados para el manejo de vacunas.
  - Realizar auditorías semestrales para evaluar niveles de cobertura.
-

## Dónde estamos con la vacunación en la actividad pública y privada. Calendario Nacional de vacunación / Recomendados

Dra. Silvia E. González Ayala

### Introducción

Nuestro país adhirió a los postulados de la Atención Primaria de la Salud recomendados en la Conferencia de Alma Ata (1975) bajo el lema "Salud para todos en el año 2000". Una de las estrategias para el logro del objetivo fue el establecimiento de la vacunación universal a través del desarrollo del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).

Las prioridades del PAI fueron brindar protección para las seis enfermedades con mayor morbimortalidad: formas graves de tuberculosis, difteria, tétanos, tos convulsa, poliomielitis y sarampión en los niños < 5 años y proteger del tétanos a las gestantes. En la medida que el logro de coberturas fuera óptimo en la población blanco y se asegurara la asignación de recursos se recomendaba la incorporación de nuevas vacunas y estrategias (inclusión de otros grupos).

La capacitación para el desarrollo del PAI en Argentina se inició en 1977 y fue establecido en 1978.

Se desarrollaron después del establecimiento del PAI: a- La Vigilancia Epidemiológica de las Parálisis Flácidas Agudas para cumplir la meta de Eliminación de la Circulación de Poliovirus Salvajes y Erradicación de la Poliomielitis; b- Campañas masivas de vacunación antisarampionosa y de seguimiento en niños de 1 – 4 años y la Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad Febril Exantemática, según los compromisos asumidos para el cumplimiento de la meta de Eliminación / Erradicación del Sarampión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) / Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1993 (1-15 años), 1998 y 2001-2002 (1-4 años); c- Incorporación al Calendario Nacional de las vacunas triple viral (sarampión rubeola-parotiditis) y *H. influenzae* b; d-

Estrategias para lograr la eliminación del tétanos neonatal; e-Incorporación de la estrategia de vacunación universal para hepatitis B a los recién nacidos a partir del 2000 (debido a que la OMS había recomendado que fuera logrado en 1997 en todos los países).

El Calendario Nacional de Vacunación fue establecido en 1978 y actualizado en 1984, 1997 y 2003.

La vacunación es un derecho de cada niño y el derecho a la salud está consagrado en la Constitución Nacional de 1994.

### Calendario Nacional de Vacunación 2003

El Calendario Nacional de Vacunaciones está vigente desde 1997 (Resolución 141/97). Establece la profilaxis activa contra nueve enfermedades: formas graves de tuberculosis, difteria, tétanos, tos convulsa (pertussis), enfermedad invasiva por *H. influenzae* b, poliomielitis, sarampión, rubéola y parotiditis.

Desde el 01 noviembre 2000 se incorporó para todos los recién nacidos la vacuna para hepatitis B.

Las **estrategias de vacunación de los adolescentes** a los 11 años de edad con las vacunas triple viral y hepatitis B (Resolución 144/2003) y de las **puérperas y postaborto** con doble viral (sarampión-rubéola) han sido establecidas desde el 2003 (Resolución 145/2003), Cuadro 1.

La vacunación de los niños de 11 años se realizarán con base en los Programas de Salud Escolar y cada Municipio deberá establecer la estrategia para aquéllos no escolarizados. El Programa Nacional de Inmunizaciones también provee las vacunas:

- para huéspedes especiales (poliomielítica inactivada, neumocócica polisacárida 23 serotipos, conjugada de *H. influenzae* b, meningocócica polisacárida AC, antigripal);

- para control de brote (hepatitis A, meningocócica polisacárida AC).

CUADRO 1

Calendario Nacional de Vacunación 2003									
Edad	HB	BCG	DTP -Hib	VOP	Triple viral	DTP	DT	Doble viral	
Recién nacido	1a. dosis	1a. dosis							
2 meses	2a. dosis		1a. dosis	1a. dosis					
4 meses			2a. dosis	2a. dosis					
6 meses	3a. dosis		3a. dosis	3a. dosis					
12 meses					1a. dosis				
18 meses			4a. dosis	4a. dosis					
Ingreso escolar (5-6 años)		Refuerzo		Refuerzo	Refuerzo	Refuerzo			
	0, 30, 180 días (3 dosis)								
11 años					Refuerzo				
16 años						Refuerzo			
Cada 10 años						Refuerzo			
Puérperas, postaborto									Dosis única

HB: Hepatitis B BCG: vacuna BCG DTP: Triple bacteriana (difteria- tétanos-pertussis)

DTP-Hib: Cuádruple bacteriana (difteria- tétanos- pertussis- conjugada *H. influenzae b*)

Triple viral: Sarampión-rubéola-parotiditis Doble viral: Sarampión-rubéola

dT: Doble bacteriana (difteria-tétanos) VOP: Vacuna oral poliomielítica

### Coberturas logradas para las vacunas incluidas en el Calendario Nacional

A partir del año 2002 se ha normalizado la provisión de los insumos para la vacunación después de varios años con dificultades debido a la discontinuidad en el abastecimiento.

Las coberturas logradas en la Campaña de Vacunación Antisarampionosa (seguimiento, niños 1-4 años) fue del 87% (óptimo  $\geq 95\%$ ). En el Cuadro 2 se presentan las coberturas según jurisdicción.

Las coberturas nacionales para todas las vacunas fueron >

90 % en el 2002.

En junio del 2002 se desarrolló la semana de la vacunación dirigida a las áreas de frontera y poblaciones marginales para lograr coberturas altas homogéneas.

CUADRO 2

### Coberturas de la Campaña de Vacunación Antisarampionosa 2002

Jurisdicción	Cobertura
Chaco, Misiones	70 - 79%
Buenos Aires, Corrientes, Chubut, Jujuy, La Pampa, Mendoza, Neuquén, Río Negro	80 - 89%
Salta, San Juan, Santa Fé, Santiago del Estero, Tucumán	90 - 94%
Catamarca, Córdoba, Entre Ríos, Formosa, La Rioja, San Luis	$\geq 95\%$

Las coberturas vacunales en la Provincia de Buenos Aires para el período 1999-2002 se presentan en el Cuadro 3.

CUADRO 3

### Coberturas de vacunación DPT-Hib, poliomielítica oral, sarampión / doble viral / triple viral, Provincia Buenos Aires, 1999-2002

Vacuna	1999	2000	2001	2002
DPT-Hib	90,0%	89,1%	88,4%	94,2%
Oral poliomielítica	92,9%	93,2%	89,6%	97,8%
Antisarampionosa	103,8%	97,0%	98,7%	107,4%

Persisten las dificultades para el establecimiento de la vacunación antihepatitis B dentro de las primeras 12 horas de vida. En el Cuadro 4 se encuentran las coberturas alcanzadas en el año 2002 en la Provincia de Buenos Aires.

CUADRO 4

### Coberturas con vacuna antihepatitis B, Provincia de Buenos Aires, 2002

Dosis	Coberturas
1a.	
< 12 horas	52,2%
> 12 horas	32,0%
2a.	79,2%
3a.	74,1%

## Vacunas no incluidas en el Calendario Nacional

Nuestro país sufrió un proceso de pauperización acelerado que ha determinado que el 57,5% de la población (28 millones) sean pobres.

Con referencia a la cobertura de salud, el 40,2% es asistido en el subsector público, el 4,7% por Obra Social, el 10% por Mutual o Prepaga y el 6,6% por PAMI.

En este contexto, la accesibilidad a las vacunas no incorporadas en el Calendario Nacional queda limitado a los sectores de mayores recursos.

Las vacunas que debieran ser incluidas en el corto / mediano plazo son hepatitis A y varicela.

La profilaxis activa de la **hepatitis A** con estrategia universal se recomienda cuando la tasa de incidencia es  $\geq 20/100.000$ . En nuestro país debería aplicarse a los 12 meses de edad.

La **varicela** tiene impacto en salud con nivel endémico y epidemias cíclicas (intervalo 3-5 años). Es la enfermedad exantemática más frecuente una vez que se ha controlado / eliminado el sarampión. La vacunación universal a los 12 meses de edad es la estrategia a establecer.

Uruguay es el único país de la SubRegión Latinoamericana que la ha incluido en el Calendario.

Las **vacunas combinadas** son un importante avance y la Organización Mundial de la Salud ha recomendado su desarrollo. Actualmente se cuenta con:

- Vacuna quintuple DTP-conjugada *H. influenzae* b – hepatitis B.
- Vacuna quintuple DTP-conjugada *H. influenzae* b poliomielítica inactivada.
- Vacuna sextuple DTPa-conjugada *H. influenzae* b – hepatitis B- poliomielítica inactivada.
- Vacuna triple bacteriana adultos (dTpa)
- Vacuna doble hepatitis A y B

Las **vacunas polivalentes** disponibles son:

- Vacuna neumocócica 14 valente
- Vacuna neumocócica 23 valente
- Vacuna conjugada neumocócica heptavalente.
- Vacuna meningocócica AC
- Vacuna meningocócica BC

La **vacuna monovalente** que está disponible es la conjugada meningocócica C.

También deberá reconsiderarse la vacuna a utilizar para la profilaxis de la poliomielitis considerando que no se registran casos de la enfermedad por virus salvaje desde 1984 en Argentina y desde 1991 en el continente americano. Se declaró en agosto de 1994 al continente americano libre de la circulación de poliovirus salvaje. La vacuna polio-

mielítica oral trivalente causa enfermedad paralítica (caso asociado a la vacuna) en el receptor así como también en convivientes / contactos. Un problema adicional es la recombinación del virus vacunal. En nuestro país se han comunicado casos por los virus vacunales y un caso por virus recombinante.



## Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Acción Social. Normas Nacionales de Vacunación. III Actualización. Buenos Aires, noviembre 1997.
2. Chin JE. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Publicación Científica y Técnica No 581, OPS / OMS, Washington DC, 2001.
3. Salleras Sanmartí L. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Masson S.A., Barcelona, 1998.
4. Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Third edition, WB Saunders Co., Philadelphia, 1999.
5. American Academy of Pediatrics. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th Edition, Elk Grove Village, 2000.
6. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (RR-2): 1-36.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Gardner P, Pickering LK, Orenstein WA, et al. Guidelines for quality standards for immunization. Clin Infect Dis 2002; 35:503-11.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for the elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy for Family Physicians (AAFP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48 (RR-5):1-14.
9. Programa Nacional de Inmunizaciones. Comunicación personal. Ministerio de Salud de la Nación, 2003.
10. Dirección de Epidemiología. Comunicación personal. Ministerio de Salud Provincia Buenos Aires, 2003.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 48 (RR-8):1-24.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48 (RR-12):1-37.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and American Academy for Family Physicians. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48 (RR-6):1-5.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49 (RR-7):11-20.
15. Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, et al. Development of vaccines against meningococcal disease. The Lancet 2002; 359:1499-508.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49 (RR-09):1-38.
17. Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. Vaccine 2001; 20 (5-6):641-646.

## **Dónde estamos con la vacunación en la actividad pública y privada.**

### **Oportunidades Perdidas en Vacunación (Presentación Ciudad de Córdoba)**

Dra. Ana Ceballos

La vacunación es la más efectiva intervención en salud, pero las coberturas vacunales suelen no alcanzar más allá del 90% deseable para disminuir la población susceptible y a ello contribuyen las OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN.

**OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN - DEFINICIÓN:** es toda visita a un establecimiento de salud realizada por el niño que no tiene esquema de vacunación completo, no presenta contraindicación y no se utiliza para que reciba la/s dosis necesaria/s.

Las OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN ocurren en establecimientos que rutinariamente ofrecen vacunación, tales como centros de salud u hospitales, durante la consulta de crecimiento y desarrollo, consultas por patologías o en el área de emergencias/urgencias.

La internación provee la oportunidad de captura del paciente y vacunación de rutina; sin embargo, la pesquisa de los internados para evaluar sus historia vacunal está lejos de ser rutinaria y no aparece como prioridad.

**OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN - ¿Cuándo?**

- Control de crecimiento y desarrollo
- Consulta por patología
- Área de emergencia/urgencia
- Alta hospitalaria

**¿Por qué se pierde la oportunidad de vacunar?**

1. Los encargados de administrar las vacunas pueden no detectar la necesidad de vacunar, especialmente si el carnet de vacunación no es llevado a la consulta o no existe re-

gistro del estado vacunal del niño.

2. Muchos médicos y enfermeras evitan la administración simultánea de vacunas inyectables; las razones frecuentemente invocadas a la resistencia para la administración simultánea incluyen conceptos a cerca de la respuesta inmune adecuada o efectos adversos, ninguno de ellos con soporte científicamente soportados y a la objeción de los padres.

3. No aplicar esquemas acelerados, éstos son de especial importancia en niños menores de 1 año que le permiten completar su vacunación a los 18 meses.

4. Contraindicaciones erróneas, es el mayor número de OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN. Algunas de las más comunes son: enfermedades menores (IRA, resfrío, OMA, diarrea o fiebre moderada); terapia antibiótica (no afecta la respuesta inmune de la vacuna); exposición o convalecencia a una enfermedad; contacto con embarazadas; lactancia (no disminuye la respuesta a las vacunas rutinarias incluida VOP); prematurez (debe ser vacunado en relación a su edad cronológica); entre otras.

5. Hospitalización, es una oportunidad real de "poner al día" la vacunación, pero la mayor parte se pierden por lo que la vacunación apropiada de acuerdo a la edad durante el Alta Hospitalaria debería estar protocolizada.

**OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN - Causas**

- No detección de la necesidad de vacunar
- No Administración simultánea
- No aplicación de esquemas acelerados
- Contraindicaciones erróneas
- Hospitalización

---

#### OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN - Contraindicaciones Erróneas

- Enfermedad aguda con febrícula o diarrea moderada en niño sano.
- Terapia antimicrobiana
- Fase de convalecencia de una enfermedad
- Reacción a una dosis previa de DTP
- Prematuridad
- Madre o contacto familiar embarazada
- Lactancia materna
- Exposición reciente a una enfermedad infecciosa
- Historia familiar de convulsiones
- Historia familiar de síndrome de muerte súbita relacionada a vacuna Pertussis o ANSI-sarampión o sarampión
- Historia familiar de evento adverso postvacunal
- Malnutrición

---

#### Estrategias para reducir OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN

Eliminando OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN podría aumentarse la cobertura vacunal hasta un 20%, aplicando:

1. Reducción de barreras para la vacunación: tiempo de espera; accesibilidad a los vacunatorios; aumento del horario de atención; evaluación clínica previa del niño (sólo la pregunta ¿cómo está su niño/a hoy?); provisión de vacunas e insumos.
2. Reconsiderar como conducta rutinaria de vacunar en todo contacto del niño/a con el establecimiento de salud, "todo contacto con el establecimiento de salud debe ser considerado como oportunidad para vacunar".
3. Realizar estudios epidemiológicos periódicos de OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN en centros asistenciales y difundir sus resultados.
4. Campañas de capacitación y concientización para los miembros del equipo de salud y padres.
5. La "vacunación oportunista" permite integrar la vacunación a la rutina asistencial.
6. Llevar registros adecuados y accesibles de la vacunación: vacuna, fecha de aplicación, número de lote, actualización carné del niño, registro en el centro asistencial.

El Comité de Vacunas de la Academia Americana de Pediatría publica en 1992 los "Estándares para Inmunización en Pediatría", dirigido a los profesionales de la salud cuyo objetivo primordial es proteger a todos los niños y resume acciones a tomar para mejorar coberturas vacunales y disminuir OPORTUNIDADES PERDIDAS DE VACUNACIÓN.

---

#### Estándares para la inmunización en pediatría

- Los vacunatorios deben ser de fácil acceso y disponibilidad
- No existen requisitos previos para recibir una vacuna
- Los servicios de inmunizaciones deben ser gratuitos o de bajo costo
- Se debe utilizar todo encuentro clínico para evaluar los esquemas de vacunación del paciente
- Educar a los padres sobre inmunizaciones
- Informar sobre los beneficios y probables efectos adversos de las vacunas
- Todas las vacunas que le niño necesita en esa consulta se deben aplicar simultáneamente
- Los servicios de inmunización deberán utilizar registros precisos y completos
- Denunciar los efectos adversos
- Usar procedimientos adecuados para el manejo de vacunas
- Realizar auditorías semestrales para evaluar niveles de cobertura

## Oportunidades perdidas en vacunación.

### Bibliografía

- Ball T, Serwint R: Missed opportunities for vaccination and the delivery of preventive care. Arch. Pediatr. Adolesc. Med; 150:858-862, 1996
- Brown J et al; Missed opportunities in preventive pediatric health care. AJDC; 147:1081-1084, 1993
- Conway SP; Opportunities immunization in hospital. Arch. Dis. Child ; 81:422-425, 1999
- Cohen N et al: Physician knowledge of catch up regimens and contraindications for childhood immunization .Pediatrics, 111(5):925-930, 2003
- CDC: National Vaccine Advisory Committee: Standars for the pediatric immunization practices. 1992
- CDC : Immunization strategies for Health Care practices and providers. Epidemiology
- and prevention of vaccine-preventable diseases. Charper 3 , 5 ª edition . 1999
- Fierman A et al: Immunization status as determined by patients' hand -held cards vs medical records. Arch. Pediatr. Adolesc. med; 150:863-866. 1996
- Federicci MI y col: Oportunidades perdidas en vacunacion . Participación del personal de salud. Arch. Arg. de Ped; 97(1):3-7. 1999
- Kempe et al : Immunization recall: effectiveness and barriers to suces in an urban teaching clinic. J. Pediatr 139(5):630-635. 2001
- Kum-NjiPh et al: immunization status of hospitalized preschool children: Risk factors associated with inadequate immunization. Pediatrics; 96(3):434-438. 1995.
- Pritchard M, Bell LM, Levenson R: Inpatient immunization program: eliminating a missed opportunity. Pediatr Nurs; 21(5):453-457. 1995.
- Picazo Juan J; Guia practica de vacunaciones : Estrategia de vacunaciones. Cap 8. Madrid. 2002-
- Szilagi P et al : Missed opportunities for childhood vaccination in offices practices and the effect on vaccination status. Pediatrics; 91(1):1-7. 1993
- Sabnis SS et al: The effects of education, feedback, and providers prompts on the rate of missed vaccine opportunities in a community health center. Clin. Pediatr 42(2):147-151. 2003
- Wood D et al : Knowledge of the childhood immunization schedule and of contraindications to vaccine by private and public providers in Los Angeles. Pediatr. Infect. Dis. J; 15(2):140-145. 1996



# Hepatitis A: Mitos y Verdades

Dr. Eduardo López

## HEPATITIS A (HAV)

Hepatitis A, un virus de 27-nm RNA, clasificado como un picornavirus puede producir una infección asintomática o sintomática en humanos.

Periodo de incubación: 28 días (rango: 15-50 días)  
En niños <6 años de edad: 70% de las infecciones son asintomáticas.

Entre los niños mayores y adultos es común que la infección sea sintomática con presencia de ictericia entre el 50 - >70% de los pacientes.

1

## EFFECTOS DEL MEDIO SOBRE EL VIRUS DE HEPATITIS A VIRUS

Condición	Temperatura	Duración de la condición	Efecto sobre el HAV
calor	60°C	Horas	No
calor	85-100°C	1'	No viable
frío	<20°C	años	Viable
heces	25°C	30 días	↓↓ (0.4% viable)
secas	20-25°C	3 horas	estable

2

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS A

El virus de la Hepatitis A es adquirido principalmente vía fecal- oral, ya sea por un contacto persona a persona o ingestión de comida o agua contaminada.

La viremia ocurre durante la fase prodrómica de la enfermedad de Hepatitis A. El virus de la Hepatitis A raramente ha sido transmitido por transfusión.

El pico de contagio de la persona infectada ocurre 2 semanas antes del comienzo de la ictericia o de la elevación de las enzimas hepáticas.

3

## IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE HEPATITIS A

A nivel mundial se denuncian alrededor de 1.500.000 casos.

El número real de casos es desconocido, debido a:

- La mayoría de los casos no se denuncian, salvo brotes.
- El grupo de pacientes asintomáticos no es detectado (~10 a 1 es la proporción).
- Dificultad en llegar al diagnóstico definitivo.

**Costo:** U\$S 2-3 mil millones/año.

4

## SITUACIÓN ACTUAL DEL CALENDARIO NACIONAL DE INMUNIZACIONES

La última vacuna incorporada fue contra Haemophylus b en 1997 y en el 2000 la vacuna antihepatitis B desde el período neonatal.

No obstante ello, estas vacunas tenían mas de 7 a 20 años de antigüedad en otros países.

No se han incorporados las "nuevas vacunas".

No se ha realizado un consenso nacional de expertos incluyendo las provincias para discutir estrategias de incorporación de vacunas.

5

## PROBLEMÁTICA DE LA HEPATITIS A EN ARGENTINA

La epidemiología de la enfermedad no es uniforme en todo el territorio.

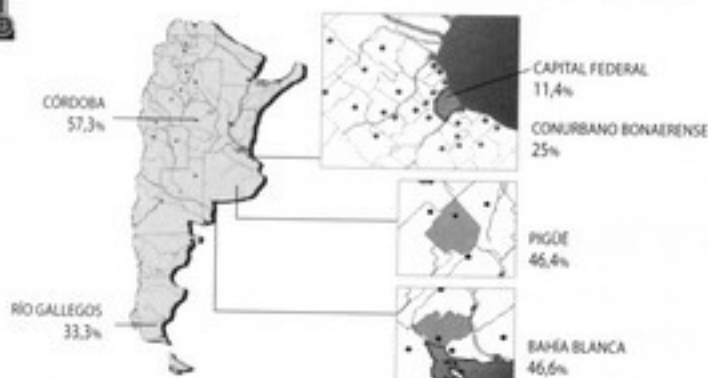
Hay provincias con alta endemicidad (definida x seroprevalencia) y hay áreas con baja incidencia de seropositivos.

En algunas provincias se observan áreas de alta/moderada endemicidad con zonas o bolsones de baja endemicidad.

Clásicamente varias provincias durante otoño (comienzo de las clases escolares) desarrollan brotes significativos.

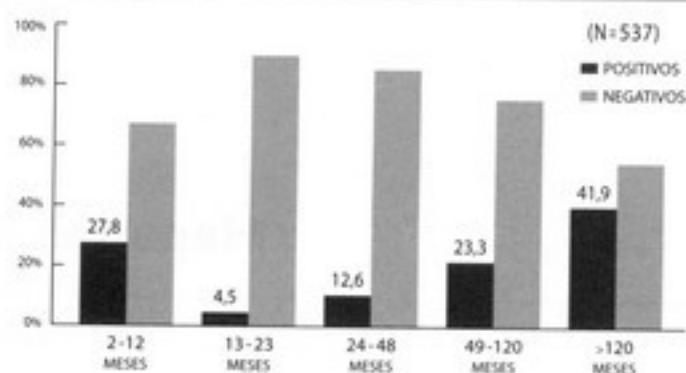
6

## SEROPREVALENCIA DE HAV EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN DIFERENTES ÁREAS DE ARGENTINA



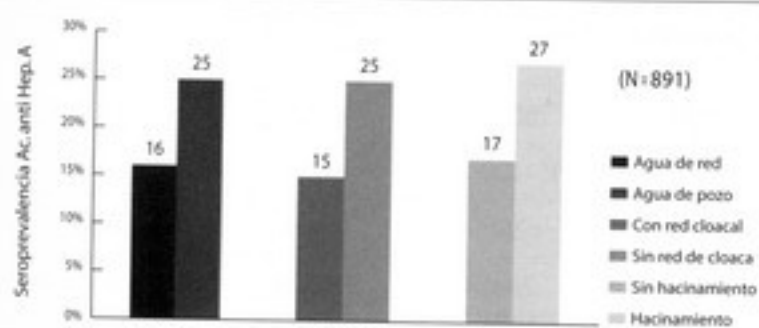
7

## SEROPREVALENCIA DE HEPATITIS A EN NIÑOS BUENOS AIRES, ARGENTINA



8

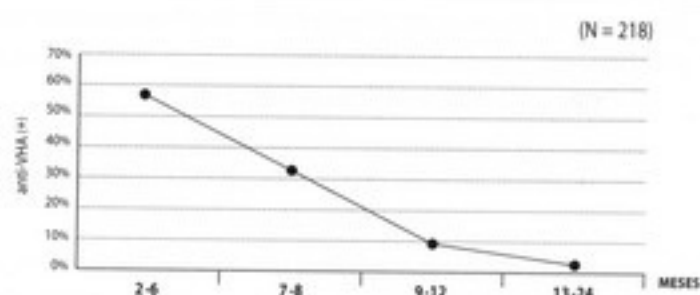
## RELACIÓN ENTRE LA SEROPREVALENCIA DE LA HEPATITIS A Y EL AGUA DE RED, LAS CLOACAS Y EL HACINAMIENTO EN EL HOGAR.



9

López EL, Xifró MC, Contrini MM et al. 37th ICAAC, 1997

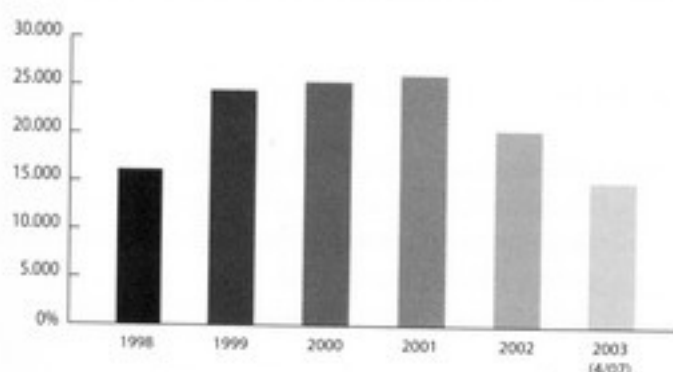
## SEROPREVALENCIA DE HEPATITIS A EN NIÑOS MENORES DE 24 MESES \*



10

\* López Eduardo, Xifró MC, Contrini MM. ISID, Boston, 1998.

## DENUNCIAS DE HEPATITIS A



11

Dirección Nacional de Epidemiología M. De Salud

## CASOS DE HEPATITIS A EN 2002 vs. 2003

Provincia	2002	2003	% Incremento
Bs.As.	2819	4826	71
C. Federal	334	503	50
Salta	816	2749	340
Tucumán	436	1794	400
Sante Fé	282	503	78
Córdoba	1090	1298	19

12

Semana 26. M. De Salud DIEPI

## HEPATITIS A - SEROPREVALENCIA EN MÉDICOS \*

Centro: Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez  
Buenos Aires - Argentina

Número de médicos estudiados: 166

Rango de edad: 27 - 45 años

Sexo: mujeres 78,3%

Tasa de seroprevalencia: 28,9%

\* Infectious Disease Outpatients Office / Pediatric Clinic Outpatients Office / Epidemiology Division

13

## INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y HEPATITIS A

El 40% de los casos de Insuficiencia hepática es por Hepatitis A.

En Argentina, se estima que ocurren 60 casos por año de Insuficiencia hepática por el virus de Hepatitis A.

La tasa de Incidencia anual sería de 0.16 casos por 100.000 (1 a 70 años).

14

## MUERTES POR HEPATITIS A EN NIÑOS DE ARGENTINA\*

La incidencia de hepatitis A fulminante fue 0,40% con una tasa de mortalidad de 60%.

\* Ciocca M. Vaccine 2000 (18) 557-560

15

## VACUNAS DISPONIBLES DE HEPATITIS A

Marca	Laboratorio	Concentración de Ag	Dosis N=2	Vía
VAQTA	MSD	25 UI	0.5 ml	IM
AVAXIM	Aventis-Pasteur	160 UI	0.5 ml	IM
HAVRIX	SKB	360 / 720 UE	0.5 ml*	IM
VIRO HEP-A	Berna	1794	0.5 ml	IM

\* 360UE: 3 dosis

16

## SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD DE UNA VACUNA INACTIVADA DE HEPATITIS A (80 U) EN NIÑOS ARGENTINOS

López EL, Xifró MC, Torrado L, De Rosa MF, Gómez R, Dumas R, Contrini MM

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez" - Buenos Aires, Argentina  
Pasteur Meriéux Connaught - serum vaccines - Lyon, France

Pediatr Infect Dis J, Vol 20, No.1, Jan 2001

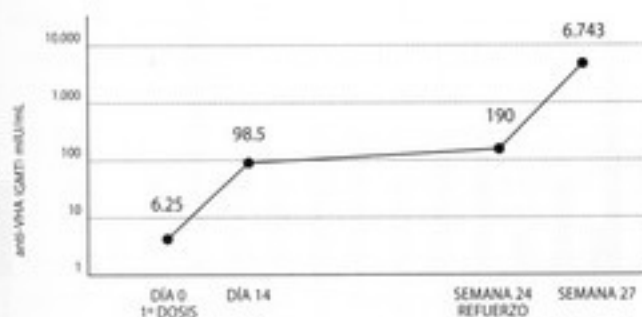
17

## ESTUDIO DE VACUNA DE HAV (80U) SEROCONVERSION (SC) Y TMG EN MIU/ML EN NIÑOS INICIALMENTE SERONEGATIVOS

	Día 0 (n=111)	Día 14 (n=111)	Seman. 24 (n=107)	Seman. 27 (n=103)
GMT	6.25	98.5	190	6743
95% CI	5.8-6.8	86.9-112	162-224	5805-7833
% SC	0	99.1	100	100
95% CI	0.0-3.3	95.1-100	96.6-100	96.5-100

18

## ANTICUERPOS ANTI-HEPATITIS A EN GTM NIÑOS VACUNADOS (80 U)



19

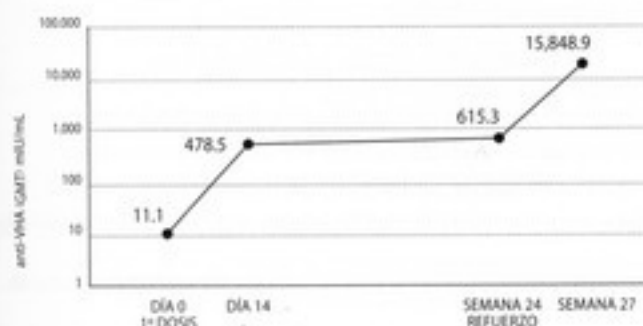
## ESTUDIO DE VACUNA DE VHA (80U) SUMARIO DE REACTOGENICIDAD EN LA POBLACIÓN TOTAL

	1era Inyección			Inyección Refuerzo		
Tipo de reacción	HAV(-) (N=430)	HAV(+) (N=106)	All (N=537)	HAV(-) (N=407)	HAV(+) (N=100)	All (N=507)
Inmediata	0.7%	0.0%	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%
Local	14.2%	14.1%	14.1%	9.3%	16.0%	10.6%
Sistémica	0.7%	0.0%	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%

López EL et al. Pediatr Infect Dis J, Vol 20, No.1, Jan 2001

20

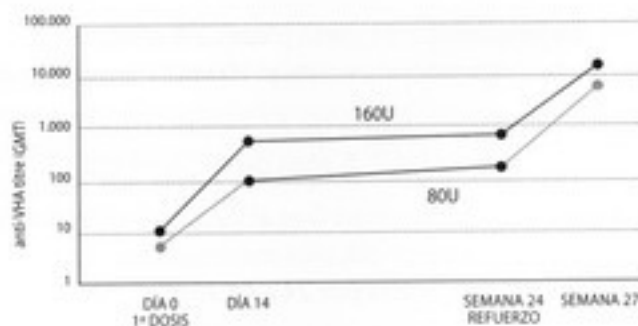
## ANTICUERPOS ANTI-HEPATITIS A EN GTM NIÑOS VACUNADOS (160 U)



\*López, E.L. et al. ISID ABRIL de 2000.

21

## TÍTULO DE ANTICUERPOS DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN (EN GMT), EN SUJETOS INICIALMENTE SERONEGATIVOS



\*López, E.L. et al. PIDJ, Enero de 2001.

22

## VACUNA ANTIHEPATITIS A EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO\*

GRUPO A: 2, 4, 6, meses recibió vacuna de 80U.

GRUPO B: 6 meses recibió vacuna de 80U.

Todos los pacientes recibieron un booster a los 15 meses de edad.

\*Lopez E.L. WPID Congress, Chile 2003

23

## VACUNA ANTIHEPATITIS A EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO\*

115/131 infantes fueron seropositivos (anticuerpos maternos), que permanecieron positivos a lo largo del estudio.

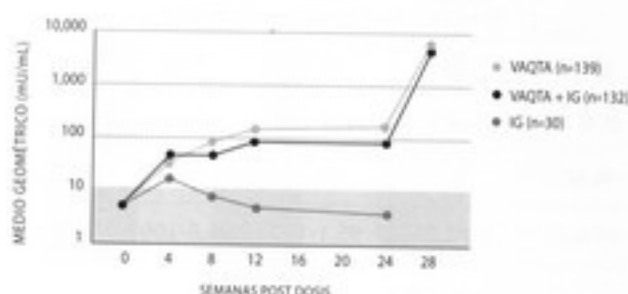
Los títulos de Ac. Al mes del booster fueron de 1.687 mIU/ml (dos dosis) y 8.236 mIU/ml (cuatro dosis).

No se observó interferencia de los Ac. Maternos a pesar de vacunar a los 2 meses.

Lopez E et al WPID CONGRESS CHILE NOV. 2002

24

## SEROCONVERSIÓN EN ADULTOS SANOS CON VACUNA ANTIHEPATITIS A SOLA, CON IgG e IgG SOLA



25

## ESTUDIO MONROE EXPERIENCIA CON VACUNA DE HEPATITIS A

Monroe es una ciudad mediana en el estado de New York.

En el condado de Kiryas Joel (en Monroe) 8,000 judíos hasídicos viven con un promedio de 6 miembros por familia.

Esta comunidad padecía brotes anuales de HAV. La seroprevalencia era de 68% en adultos > 19 años.

26

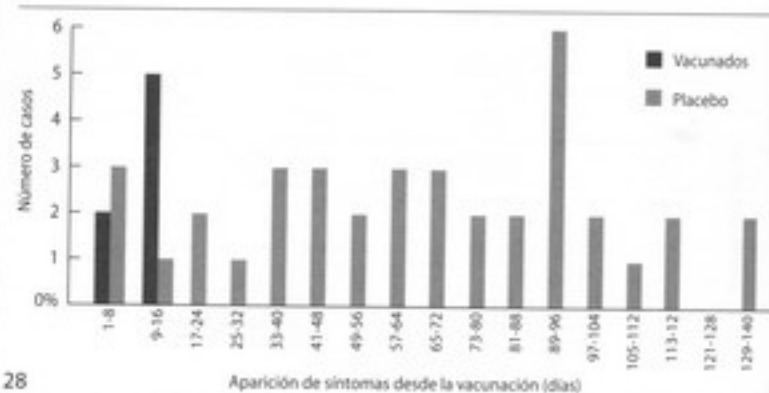
## ESTUDIO MONROE: EXPERIENCIA CON VACUNA DE HEPATITIS A

El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de la vacuna de Hepatitis A para controlar los casos y brotes de Hepatitis A en el Condado Kiryas Joel.

El estudio fue realizado en 1991 y un seguimiento epidemiológico se realizó durante 6 años.

27

## ESTUDIO MONROE HEPATITIS A EN VACUNADOS VS. GRUPO PLACEBO



28

## PERSISTENCIA DE LA INMUNIDAD VACUNA ANTIHEPATITIS A

La inmunidad de corto plazo (2-4 años) es prácticamente el 100%.

Estudios de persistencia de Ac. Séricos muestran persistencia a los 7-8 años de seguimiento.

Estudio europeo (Wiederman G et al Vaccine 1997; 15:612) muestran por cálculos matemáticos persistencia por 24 a 47 años.

29

## INDICACIONES DE VACUNA ANTIHEPATITIS A

Todo individuo mayor de un año que quiera protegerse contra la enfermedad.

Los grupos de riesgo: viajeros a áreas endémicas, personal de guarderías, escuelas e Instituciones, médicos particularmente pediatras, pacientes con enfermedad hepática crónica, procesadores de alimentos.

Comunidades con niveles intermedios de seroprevalencia.

30



## INDICACIONES DE VACUNA ANTIHEPATITIS A

La vacuna dada dentro de los primeros cinco días de comenzado un brote es eficaz para limitarlo (idealmente dentro de las primeras 72 hs.).

Otros grupos de riesgo: drogadictos, individuos que conviven en inadecuadas condiciones sanitarias y con escasa chance de mejorar las condiciones de salubridad.

31

## CONCLUSIONES (I)

Es claro que mejoras en las condiciones de vivienda y sanitarias han cambiado el patrón "clásico" de la epidemiología de Hepatitis A en muchas regiones.

Las diferencias en Seroprevalencia de anticuerpos anti-HVA en grupos de clases sociales alta y bajas puede incrementar el riesgo de brote.

Se observan diferencias en las Seroprevalencias de anticuerpos anti-HVA en diferentes áreas del país.

32

## CONCLUSIONES (II)

Dado que el pico de aparición de HVA ocurre en la infancia tardía mas casos clínicos serán observados en la adolescencia.

Es necesario prevenir la morbilidad clínica en las personas de mayor edad.

Estos cambio sugieren que es necesario revisar la estrategia de vacunación de Hepatitis A.

La estrategia de vacunación debería ser adaptada de acuerdo con las condiciones epidemiológicas de cada país.

33

## IMPACTO ECONÓMICO DE UN BROTE DE HEPATITIS A EN PUGLIA, ITALIA\*

TOTAL DE CASOS: 5.649 (1996)  
COSTO/PACIENTE: US\$ 7329.  
COSTO TOTAL: US\$ 41.359.680

PREVENCIÓN POR VACUNA:  
N: 5649  
COSTO/ PACIENTE: US\$ 200  
COSTO TOTAL: US\$ 1.129.000

\* Vaccine 19 (2001): 999- 1002

34

## VACUNA DE HEPATITIS A SU JUSTIFICACIÓN EN EL PAÍS

En Argentina se denuncian anualmente alrededor de 22.300 casos de Hepatitis A (sin considerar un subregistro del 30- 40%).

La tasa de ataque sería de 58/100.000 habitantes.

La OMS estima que cada paciente con Hepatitis A presenta un costo de US\$ 1.660.

Por lo tanto, Argentina gastaría por año, por los casos denunciados oficialmente alrededor de US\$ 36.900.000

35

## HEPATITIS A EN AMÉRICA LATINA

AMÉRICA LATINA PRESENTA UNA POBLACIÓN \_  
500.000.000.  
SE ESTIMA UN Nro. DE CASOS ENTRE 250.000 a 295.000  
(estimación de OMS).  
COSTO: US\$ 417.500.000 (asumiendo un costo individual del 50% que estima OMS).

36

## ¿ PORQUE NO SE INCORPORA ?

Falsa alternativa: obras de salubridad como red cloacal, agua potable vs. Vacunación.

Falsa alternativa: educación popular sobre lavado de manos, manejo de excretas vs vacunación.

Falsa alternativa: la Hepatitis A es una enfermedad benigna y la mayoría de los afectados son asintomáticos.

Error: las curvas de seroprevalencia se corren a edades mayores en América del Sur.

37

La vacuna del virus de hepatitis A no reemplaza la responsabilidad del gobierno en cuanto a una mejora en las condiciones higiénicas y sanitarias. (Ej: mejorar la provisión de agua potable en red, los residuos cloacales, controles de calidad, mejorar las condiciones de vivienda)

38

## Vacuna de varicela

Dr. Roberto Debbag

### Varicela

#### Introducción

Dado que este tema no se desarrolla en otros módulos, aquí se analizarán también, además del tema específico de la vacuna, los aspectos relacionados con formas de presentación, complicaciones y tratamiento.

**La varicela es, actualmente, la infección exantemática más frecuente.** Luego de la rimoinfección, el virus permanece en estado latente en los ganglios de la raíz dorsal medular o en los ganglios craneales extramedulares.

El agente causal de la varicela es un virus de la familia de los virus herpes, (alfa) herpes virus 3.

#### Modos de Transmisión

El único reservorio es el ser humano. **La transmisión se efectúa a través de aerosolización por medio de las gotitas de flügge o a través de contacto directo con el contenido de las vesículas de varicela o de zoster.** También es posible el contacto indirecto, por ejemplo a través de objetos contaminados con secreciones vesiculares frescas. El virus se encuentra en las secreciones orofaríngeas desde las 48 horas previas al exantema hasta cuatro días después. **El exantema vesicular contiene virus viables y es infectante hasta la etapa de costra,** en donde no se ha podido aislar el virus.

**La varicela es una enfermedad altamente contagiosa** y su tasa de ataque secundario en convivientes susceptibles alcanza al 90%, aunque es menor cuando los contactos son menos íntimos como ocurre en guarderías, entre compañeros de juegos, etc. La transmisión nosocomial también ha sido claramente documentada. Esta situación adquiere importancia en unidades pediátricas o neonatales, donde pueden encontrarse pacientes susceptibles con diverso grado de inmunocompromiso.

---

**La varicela es una enfermedad altamente contagiosa, con una tasa de ataque secundario entre convivientes susceptibles del 90%.**

---

#### Epidemiología

En la Argentina, es una enfermedad endemoepidémica con fluctuaciones estacionales, que presenta picos de incidencia en los meses de invierno tardío y comienzo de la primavera.

En los Estados Unidos, aunque la varicela no es una enfermedad cuya notificación se realice formalmente, datos provenientes del National Health Interview Survey (NHIS) indican que para el período 1980-1990 un estimado de 3,7 millones de casos se producen anualmente (tasa de incidencia: 1.498 casos por cada 100.000 habitantes). Con respecto a la edad de mayor incidencia, según datos del NHIS se estima que un 33% corresponde a niños de edad preescolar (1 a 4 años) y un 44% a niños de edad escolar (5 a 9 años). **Más del 90% de los casos afectaron a individuos menores de 15 años.**

En nuestro país no existe un sistema de vigilancia epidemiológica de varicela, por lo cual los datos de incidencia o prevalencia son limitados. En un estudio colaborativo de seroprevalencia realizado en los hospitales Garrahan y Gutiérrez de Buenos Aires e Infantil de Córdoba, en el que se incluyó a 1.518 pacientes, la prevalencia estuvo relacionada en forma proporcional con la edad. En el grupo de 1 a 5 años, la seropositividad fue del 51,9%, mientras que en de 31 a 40 años fue del 84,3%, de tal manera que este resultado señala la existencia de un 15 a un 25% de susceptibles en los mayores de 15 años.

La incidencia de varicela en los niños de 1 a 5 años es de aproximadamente 50%, y más del 90% de los casos ocurren en menores de 15 años.

## Período de incubación

El período de incubación varía entre 10 y 21 días, con un promedio de 14 a 15 días. Estos períodos pueden prolongarse en huéspedes inmunocomprometidos y en aquellos que recibieron gammaglobulina antivariela-zoster, en los cuales puede llegar hasta 28 días.

En los huéspedes inmunocomprometidos y en pacientes que recibieron gammaglobulina antivariela, el período de incubación puede prolongarse hasta 28 días.

Durante este tiempo se produce la replicación inicial del virus en el epitelio orofaríngeo, una viremia primaria seguida de una secundaria que precede a la diseminación cutánea y visceral, cuando esta se produce.

## Manifestaciones Clínicas

La varicela es frecuentemente una enfermedad leve, aunque es raro que sea subclínica. Los síntomas prodrómicos tales como fiebre, malestar, anorexia, cefaleas y/o dolor abdominal leve se presentan en aproximadamente la mitad de los niños infectados. La característica principal del período de estado es el *rash*, que comienza siendo macular y evoluciona hacia vesículas de contenido claro que son muy pruriginosas. Después de 24 a 48 horas, el contenido comienza a enturbiarse y se producen costras que luego caen, al regenerarse el epitelio por debajo de ellas. En general el exantema comienza en la cara y el tronco, con lesiones en distintos estadios evolutivos (polimorfismo local y regional). En niños sanos aparecen nuevas lesiones por períodos que van de uno a siete días.

Se debe tener en cuenta que la duración de la fiebre y la formación de nuevas vesículas parece ser más larga si los niños se contagiaron la varicela de algún conviviente.

### Complicaciones en individuos sanos

La varicela es una enfermedad que presenta un bajo riesgo de complicaciones en niños. La incidencia de complicaciones varía según la edad del paciente, como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Complicaciones de la varicela		
Edad	Complicación	Tasa
<5 años	Infección piel y partes blandas	1:3.800
	Neumonía	1:7.700
5-9 años	Encefalitis	1:11.100
	Síndrome de Reyé	1:16.700
10-14 años	Encefalitis	1:11.100
	Síndrome de Reyé	1:6.700
15-19 años	Encefalitis	1:3.400
	Neumonía	1:4.100
>20 años	Encefalitis	1:3.000
	Neumonía	1:375

## Complicaciones infecciosas

Dentro de las complicaciones, las infecciosas resultan las más frecuentes. En este sentido, la complicación más usual es la sobreinfección bacteriana de las lesiones. Los agentes más frecuentemente vinculados son el *S. aureus* y *S. pyogenes*.

El impétigo puede presentarse, y muchas veces es difícil de distinguir de lesiones causadas por el propio virus de varicela.

### En este sentido, la complicación más usual es la sobreinfección bacteriana de las lesiones.

Otra complicación es la celulitis, en la que se observa la inflamación alrededor de la piel que rodea la vesícula de la varicela. También se pueden producir linfadenitis y abscesos subcutáneos. Por otra parte, cuando se produce la diseminación hematógena, esta se manifiesta como bacteriemia o septicemia y a veces con focos a distancia, que pueden generar neumonía, artritis u osteomielitis.

La varicela gangrenosa es una complicación severa producida por el *Streptococcus pyogenes*. Típicamente la piel alrededor de alguna lesión se torna eritematosa, dolorosa. El eritema se extiende rápidamente, oscureciéndose, el edema se incrementa, y puede producirse fascitis necrotizante. La circulación de cepas virulentas de *Streptococcus* beta hemolítico grupo A puede dar como resultado infecciones invasivas muy severas causadas por este microorganismo, las que deben confirmarse cuando se observa un *rash* eritematomaculoso agregado al de la varicela y que son causa de un alto número de hospitalizaciones y muertes de niños.

## Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas son la segunda causa más frecuente de internación en niños sanos. Este tipo de complicaciones son más frecuentes en los menores de 5 años y mayores de 20.

### Ataxia cerebelosa

Esta manifestación ha sido estimada en 1/4.000 casos en niños menores de 15 años y, aunque en general ocurre durante la primera semana de los primeros días del comienzo de la enfermedad, se ha descrito su aparición hasta 21 días después del comienzo del *rash*. La recuperación es casi siempre total, y se logra generalmente entre la segunda y la cuarta semana.

### Encefalitis

La mayor parte de los casos se produce entre dos y seis días después del comienzo del *rash* aunque su aparición ha



sido también descrita en el período de incubación. **Algunos pacientes pueden sufrir deterioro neurológico progresivo que puede llevar a la muerte.** El índice de mortalidad ha sido estimado en un 5 y un 20%, y las secuelas neurológicas han sido detectadas en hasta un 15% de los sobrevivientes.

#### Otras complicaciones

La meningitis aséptica, mielitis transversa o las manifestaciones neurológicas del síndrome de Reye asociado al consumo de aspirinas son raras.

El síndrome de Reye ha sido asociado estadísticamente a la varicela o a otros virus como influenza A y al uso de aspirinas como antipirético. Clásicamente este síndrome comienza con vómitos, irritabilidad, generalmente en la fase tardía de la enfermedad y seguido de una disminución progresiva del estado de conciencia manifestado como delirio y coma, debido al edema cerebral. Otras manifestaciones son la diátesis hemorrágica y la elevación en el nivel de transaminasas. Afortunadamente este síndrome aparece raramente en la actualidad, gracias a la disminución del uso de aspirina en casos de varicela.

**Las complicaciones neurológicas de la varicela son más frecuentes en menores de 5 años y en mayores de 20.**

**Como ejemplo de las mismas, pueden citarse:**

- Ataxia cerebelosa
- Encefalitis
- Síndrome de Reye

#### Complicaciones respiratorias

**La neumonitis producida por varicela es más frecuente en adultos o huéspedes inmunocomprometidos.** Su frecuencia estimada es de 1/400 casos de infección por varicela en adultos y de 1/8.000 casos en niños. Generalmente se manifiesta dentro de los tres a cinco días de la enfermedad. En estudios realizados en poblaciones adultas, un 16% de los pacientes con varicela clínica presentó radiografías patológicas y de estos, solo un 25% tenía tos y un 10% se asociaba a taquipnea.

**La complicación respiratoria más grave en casos de varicela es la neumonía, y afecta con mayor frecuencia a adultos y huéspedes inmunocomprometidos.**

#### Otras complicaciones

- Hepatitis con aumento de las transaminasas debida a la replicación viral en el hígado.
- Trombocitopenia asociada a petequias, púrpura, lesiones hemorrágicas, epistaxis y sangrado gastrointestinal. La plaquetopenia se puede mantener durante semanas.

- Síndrome nefrítico asociado a infecciones estreptocócicas, síndrome nefrótico, síndrome urémico-hemolítico.
- Artritis viral que se resuelve espontáneamente en tres a cinco días, miocarditis, pericarditis, pancreatitis y orquitis.

### Hospitalización asociada a varicela

Los índices de hospitalización varían según se consideren niños o adultos. De acuerdo con estimaciones realizadas en los Estados Unidos, el índice para los primeros es de 1 a 2/1.000 casos y para los últimos de 14 a 18/1.000 casos.

#### Índices de hospitalización por varicela:

Niños	1 a 2 cada 1.000 casos
Adultos	14 a 18 cada 1.000 casos

#### Mortalidad asociada a varicela

La tasa de mortalidad en niños sanos es de aproximadamente 1/100.000 casos, y si tomamos en cuenta a los lactantes la cifra asciende a 6/100.000. En los adultos, el índice de mortalidad es mayor: 12/100.000.

Cuando se trata de pacientes leucémicos, las cifras se elevan mucho más hasta llegar a un 7% de los casos.

En los neonatos expuestos en el momento del parto y periparto que no recibieron inmunoglobulina, la tasa de mortalidad asciende al 31%.

Según datos del CDC, la varicela fue la primera causa de muerte debida a enfermedades prevenibles inmunológicamente en los Estados Unidos, en pacientes menores de 20 años, entre 1990 y 1994.

#### Varicela en situaciones especiales

Situaciones de alarma

- Varicela hemorrágica
- Fiebre después del quinto día de evolución
- Rash acompañante
- Varicela en el huésped inmunocomprometido
- Varicela en el adulto
- Varicela en embarazada susceptible

#### Varicela en el huésped inmunocomprometido

Los pacientes oncológicos con tratamiento antineoplásico o los trasplantados (fundamentalmente de médula ósea) tienen mayor riesgo de severidad en la infección y de muerte. En ellos se puede observar retardo en la curación de las lesiones, transformación hemorrágica o evolución necrotizante de las lesiones (varicela gangrenosa). También es mayor el riesgo de infección diseminada, que da como resultado un compromiso sistémico que afecta pulmón, hígado y sistema nervioso central. Las complicaciones más frecuentes incluyen neumonía y encefalitis.



falitis. La hemorragia de las lesiones es también un signo de infección severa en el huésped inmunocomprometido. La fisiopatología de estas formas diseminadas parece estar relacionada con una replicación viral continua, producida como consecuencia de estar disminuidos o abolidos los mecanismos de inmunidad humoral y celular que, habitualmente, limitan la replicación en el huésped normal.

Para los niños con cáncer, el riesgo de varicela es mayor si la quimioterapia es implementada durante el período de incubación, especialmente dentro de los cinco días de la aparición del rash y cuando el valor absoluto de linfocitos es menos de 500 al comienzo de la enfermedad.

Los pacientes que reciben altas dosis de corticoides, especialmente en el período de incubación, también tienen riesgo aumentado de padecer infección severa o fatal por varicela, sin embargo, no ocurre lo mismo con los que reciben bajas dosis de corticoides inhalatorios para el tratamiento del asma.

En inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con sida, se han observado lesiones verrugosas crónicas diseminadas, con localizaciones variables, y también formación crónica de nuevas lesiones durante semanas o meses.

### **Varicela en el adulto**

**Los adultos padecen la enfermedad con mayor severidad, en relación con los Síntomas generales y el número de lesiones.**

Menos del 2% de los casos notificados en los Estados Unidos corresponden a personas mayores de 20 años, pero en ellas se produce el 25% de los casos de mortalidad.

El compromiso pulmonar es veinte veces más frecuente en adolescentes y adultos inmunocompetentes en comparación con los niños. La tasa de letalidad por neumonía puede llegar al 30%, especialmente cuando la enfermedad afecta a mujeres embarazadas. **Los adultos y los afectados durante el período neonatal constituyen más del 60% de los casos fatales atribuibles a varicela, y la neumonitis es la causa más frecuente de muerte.**

La encefalitis también es más frecuente en adultos y su tasa de letalidad es del 37%.

Los índices de hospitalización en adultos son mayores (14 a 18/1.000 casos), comparados con los referidos a niños (1 a 2/1.000 casos).

La tasa de mortalidad varía con la edad: en los EE.UU., en personas de 30 a 49 años, es de 25,2/100.000 infectados, y en personas de 15 a 19 años, de 2,7/100.000.

---

**La varicela en el adulto es más severa que en el niño, dado que el riesgo de complicaciones y la mortalidad son mayores.**

---

### **Varicela y embarazo**

La infección de la madre durante el embarazo puede manifestarse como síndrome de varicela congénita, varicela clínica (durante el período neonatal) o zoster padecido durante la infancia.

El síndrome de varicela congénita puede producirse cuando la infección se presenta dentro de la primera mitad del embarazo, en cuyo caso el RN puede tener bajo peso, hipoplasia de los miembros, lesiones cicatrizales en la piel, microcefalia, atrofia cortical, coriorretinitis y cataratas. La tasa de defectos congénitos, aun cuando la infección se produjese en el primer trimestre del embarazo parece ser baja: 1 a 2%.

---

**Cuando la madre contrae varicela durante la primera mitad del embarazo, el riesgo de varicela congénita es mayor.**

---

La infección intraútero por varicela, sobre todo si se produce después de las veinte semanas de gestación, está asociada con zoster durante la primera infancia, aunque el motivo de esta asociación se desconoce.

---

**La presencia de herpes zoster durante la infancia habitualmente está asociada a varicela intraútero.**

---

La infección de la madre durante los cinco días previos hasta los dos días posteriores al parto puede producir varicela severa en el recién nacido (17 a 30% de los casos), debido probablemente a la falta de pasaje de anticuerpos maternos. Para disminuir este riesgo, resulta importante administrar gammaglobulina específica al recién nacido.

---

**La infección de la madre durante los cinco días previos o los dos posteriores al parto puede ser causa de varicela severa en el recién nacido.**

---

### **Tratamiento**

El aciclovir ha demostrado ser útil para el tratamiento de la varicela cuando es administrado dentro de las primeras 24 horas de iniciado el rash, pues disminuye el tiempo de aparición de nuevas lesiones, su número, la fiebre y el número de lesiones hipopigmentadas. Sin embargo, las estadísticas no registran esta disminución en cuanto a la transmisión de la varicela o el absentismo escolar.

Según la Academia Americana de Pediatría, la terapia con aciclovir vía oral está indicada solamente para ciertos grupos que presentan mayor riesgo de varicela severa o de complicación debida a la enfermedad:

- Personas mayores de 13 años.

- Mayores de 12 meses con enfermedad cutánea crónica o enfermedad pulmonar crónica, y aquellos que reciben aspirina en forma prolongada.

Los niños que reciben corticoides inhalatorios no parecen tener inmunocompromiso y la posibilidad de padecer varicela severa es desconocida. De todos modos, podría considerarse la utilización de aciclovir vía oral en estos pacientes.

El uso de aciclovir en los casos secundarios de convivientes es controvertido, pero algunos expertos sugieren su utilización.

Las dosis habituales son:

Niños: 80 mg/kg/día, durante 5 días VO.

Adultos: 800 mg 4-5 veces por día, durante 5 días VO.

En los huéspedes inmunocomprometidos y en los casos de varicela con complicaciones viscerales, se prefiere la vía intravenosa en dosis de 30 mg/kg/día.

## Vacuna Antivaricela

**La vacuna contra varicela se elabora con virus vivos atenuados.** La cepa utilizada en la vacuna se denomina Oka, por haber sido aislada por primera vez en Japón, de un niño con varicela cuyo apellido era Oka. Los virus fueron atenuados en sucesivos pasajes a través de células embrionarias humanas, células de cobayo y luego adaptados a células diploides humanas para la preparación de la vacuna.

La vacuna fue inicialmente utilizada en pacientes de riesgo, a partir de 1984 en varios países europeos, en Japón a partir de 1986 y en Corea a partir de 1988. En estos dos últimos países se aplica también a niños sanos a partir de 1989, y desde 1995 es utilizada en los Estados Unidos.

### Características de la vacuna

Existen distintos tipos de vacuna de acuerdo con el laboratorio que la produce, aunque en todos los casos la cepa utilizada es la misma (Oka). Así, las vacunas existentes son:

- Oka/Biken, Japón.
- Oka/Merck, Estados Unidos.
- Oka/Smith Kline Beechan, Bélgica.
- Oka/Mérieux, Francia.

Las diferentes vacunas contienen entre 100 y 3.100 unidades formadoras de placas (ufp). En nuestro país, la vacuna se encuentra liofilizada, por lo que es necesaria su reconstitución para su administración. Cada dosis de vacuna contiene 2.000 o más ufp de virus vivos atenuados de varicela (cepa Oka). La vacuna no contiene preservativos, pero sí trazas de neomicina como antibiótico.

### Modo de conservación

Uno de los problemas de la vacuna antivaricela se ha derivado del liofilizado, que requiere mantenimiento en *freezer* (a temperaturas  $< 5^{\circ}\text{C}$ ) para asegurar su viabilidad. Además, debe ser administrada inmediatamente después de reconstituida para evitar la pérdida de potencia.

Las vacunas que se encuentran disponibles en nuestro medio presentan la ventaja de poder almacenarse entre  $2$  y  $8^{\circ}\text{C}$ , es decir a la temperatura de conservación del resto de las vacunas, debido al estabilizante que poseen. La estabilidad por dos años está garantizada en esas condiciones.

### Inmunogenicidad

La seroconversión por la vacuna se mide a través de títulos de anticuerpos, y se consideran títulos protectores los mayores de 0,3 U.

En los niños de 1 a 12 años, luego de la aplicación de una dosis subcutánea de 0,5ml, se observa el desarrollo de anticuerpos protectores en un 97% de los individuos vacunados. En un estudio efectuado con la vacuna actualmente comercializada en nuestro medio, que incluyó a niños de 9 a 36 meses, se observó una tasa de seroconversión del 98,6%.

En los mayores de 13 años, solo hubo un 78% de seroconversión después de una dosis, que se elevó al 99% después de una segunda dosis separada de la primera por cuatro a ocho semanas.

La duración de la protección resulta de mucha importancia, ya que la disminución de la inmunidad puede aumentar la posibilidad de contraer varicela a edades mayores con el consiguiente riesgo de enfermedad más severa. En este sentido, la experiencia más prolongada se efectuó en Japón, donde se comprobó la presencia de anticuerpos y la positividad de reacciones cutáneas después de veinte años de la vacunación. Inclusive se detectaron niveles de anticuerpos mayores de los detectados diez años antes de esa medición. Esto constituye un problema en la evaluación de estos estudios, pues los resultados sugieren que la reinfección con virus salvaje podría contribuir a la persistencia de la inmunidad. No obstante, no existen pruebas evidentes de una disminución de la protección después de la vacunación.

### Efectividad de la vacuna

En general, existe correlación entre la elevación de la respuesta inicial de anticuerpos y la protección. **Aquellos que presenten respuestas de más de 5U de anticuerpos no desarrollan enfermedad clínica, mientras que las respuestas inferiores pueden permitir una enfermedad atenuada con escasos síntomas sistémicos.** Las personas con respuestas indetectables de anticuerpos pueden presentar una enfermedad más leve, lo que indica que la vacuna



celular. La vacuna induce inmunidad celular en más de un 90 % de los casos.

Teniendo en cuenta diferentes estudios, consideramos que la vacuna contra varicela protege en un 70 a un 90 % contra la infección, es decir que un promedio de alrededor de un 80% no desarrollará la enfermedad clínica y los restantes habrán recibido una protección parcial, por lo que tendrán menos lesiones, menos fiebre, y la duración de la enfermedad será menor.

**El resultado tal vez más importante es la eficacia demostrada ante formas severas, de un 95% siete a diez años después de la vacunación.** Los datos disponibles actualmente no son suficientes para evaluar la protección de la vacuna frente a complicaciones serias como infecciones bacterianas severas, neumonía o encefalitis. Sin embargo, se presume que favorece su reducción, al disminuir las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad.

**La eficacia de la vacuna antivariela es de alrededor del 80%, pero para prevenir las formas severas es mayor del 95%.**

TABLA 3

#### Eficacia de la vacuna antivariela en niños

##### Respuesta inmunológica

Humoral	12 meses-12 años:	97-98,6%
	> 13 años:	
	• 1 dosis	78%
	• 2 dosis	99%
Celular		>90%
Contra la infección		70-90%
Contra formas severas		95%

#### Efectos adversos

**En general, la vacuna contra varicela es bien tolerada y asociada a pocos efectos adversos.**

Ha sido demostrado que el hecho de haber padecido la enfermedad previamente no aumenta la incidencia de efectos adversos.

La reactogenicidad fue evaluada en Japón durante seis años desde 1986, para cumplir con los requerimientos del gobierno de ese país. Se obtuvieron informes de efectos adversos en 8.429 vacunados, como se detalla en la Tabla 4.

Se detectaron reacciones adversas a la vacuna en un 6,9% de los casos.

Las reacciones locales consistentes en signos de inflamación en el sitio de aplicación ocurrieron en 3,1% de los vacunados.

Dentro de las manifestaciones generales, se observó temperatura mayor de 37,5° en 2,8% de los sujetos y un rash

generalizado en 1,8%, con un porcentaje mayor en huéspedes de alto riesgo.

No se detectaron reacciones severas debidas a la vacunación.

TABLA 4

#### Reactogenicidad de la vacuna antivariela en Japón (1986-1992)\*

	Fiebre>37°5	Rash	Reacción local	Total
Sanos n=7.923	220 (2,8%)	134 (1,7%)	256 (3,2%)	544 (6,9%)
Alto riesgo n=46	1(2,2%)	2 (4,3%)	0	2 (4,3%)
No alto riesgo n=460#	16 (3,5%)	16 (3,5%)	4 (0,9%)	34 (7,4%)
Total n=8.429	237 (2,8%)	152 (1,8%)	260 (3,1%)	580 (6,9%)

# Chicos con enfermedad subyacente, no inmunocomprometidos.

\* Extraído de Asano Y. Varicella vaccine: The Japanese experience. *J Infect Dis.* 1996;174(S3):S310-S13.

#### Efectos adversos

##### Pacientes de 1-12 años

Reacciones locales:

- Inflamación local (20%)
- Rash variceliforme en el sitio de aplicación (3%), con un pico entre los 7 y los 20 días.

Reacciones generalizadas:

- Rash variceliforme (4%), con un pico entre los 5 y los 25 días.
- Fiebre (15%).

Pacientes mayores de 13 años

##### Reacciones locales:

- Inflamación local (25-30%).
- Rash variceliforme en el sitio de aplicación (1-3 %), que puede ocurrir desde el día de la vacunación hasta los 20 días posteriores.

Reacciones generalizadas:

- Rash variceliforme (1-5%), generalmente entre la primera y la tercera semana postvacunación.
- Fiebre (10%).

**Otros efectos adversos como encefalitis, ataxia, eritema polimorfo o convulsiones, han sido asociados muy raramente a la vacunación.**

#### Contraindicaciones

##### Embarazo

Si bien no se ha demostrado que ocasione teratogenicidad, se recomienda no aplicar esta vacuna a las embarazadas, por tratarse de una vacuna que contiene virus vivos atenuados. Si se administrara a una mujer en edad fértil, deberá recomendársele un período mínimo de un mes antes de quedar embarazada.

**Inmunosupresión\***

Los pacientes con patología de base o con medicación que genere inmunosupresión no deberán recibir esta vacuna. Aquellos que reciban corticoides en dosis inmunosupresoras (Prednisona 2 mg/kg/día o 20 mg/día o equivalente) durante más de diez días deberán esperar un período mínimo de un mes después de suspendidos los corticoides para recibir la vacuna.

Aunque no debe administrarse en inmunocomprometidos, la vacuna puede ser aplicada a pacientes con leucemia linfoblástica aguda bajo protocolo que cumpla determinadas condiciones: un año de remisión, recuento de linfocitos > 700 y plaquetas >100.000 en las 24 horas previas a la vacunación, con quimioterapia suspendida desde una semana antes hasta una semana después de la vacunación.

**Uso de gammaglobulinas o hemoderivados**

Si el paciente ha recibido inmunoglobulina u otro producto hemático, excepto glóbulos rojos lavados, se deberá esperar un período mínimo de cinco meses para la vacunación. Si el paciente ha recibido altas dosis de inmunoglobulina IV, se recomienda esperar nueve meses para la vacunación.

**Antecedente de reacción anafiláctica a la vacuna o neomicina**

La utilización de esta vacuna ha sido recientemente aprobada por el Comité Asesor de Inmunizaciones de EEUU, para su uso en pacientes VIH positivos (CDC clase N1 o A1 con recuento de CD4 mayor o igual al 25% de acuerdo con la edad).

**Contraindicaciones**

- Embarazo
- Inmunosupresión
- Uso de gammaglobulina
- Reacción anafiláctica a componentes de la vacuna

**Zoster postvacuna**

Según datos de diferentes estudios, la incidencia de zoster después de la vacunación es inferior a la que presentan los pacientes control después de haber padecido la enfermedad natural, y en algunos casos podría estar relacionada con la reinfección por virus salvaje.

**Transmisión del virus de la vacuna**

Si bien la transmisión de una persona vacunada a un conviviente es infrecuente, este fenómeno ha sido documentado en algunos pocos casos. El riesgo parece ser más alto cuando se trata de pacientes con leucemia vacunados que desarrollan el rash postvacunación. Recientemente se describió el caso de una embarazada infectada a través de

su hija, aunque no se encontró el virus en el feto.

Por otro lado, **la vacuna ha sido recientemente aprobada por el ACIP para su utilización como profilaxis post-exposición.** La aplicación a los contactos susceptibles dentro de las 48 a 72 horas posteriores al contacto previene la enfermedad, o al menos disminuye la severidad de la misma.

De todo lo expuesto, podemos concluir que las vacunas antivari-cela son altamente eficaces y seguras, que están indicadas a todos los niños a partir de los 12 meses, y que su aplicación se asocia a la vacuna triple viral.

---

Las vacunas antivari-cela están indicadas para todos los niños a partir de los 12 meses.

---

## Vacunas Antimeningocólicas

Dra. Silvia E. González Ayala

### Introducción

La enfermedad invasiva meningocócica es un problema de salud con diferente impacto según área.

En nuestro país tiene un comportamiento endémico y epidémico. De los trece serogrupos de *N. meningitidis* identificados, cuatro son los causales de enfermedad: B, C, W135 e Y. La presentación es esporádica y / o epidémica como ocurre con los serogrupos B, C y W135.

*N. meningitidis* es de reservorio humano exclusivo. La portación nasofaríngea oscila entre el 5-15% en los periodos interepidémicos y la transmisión se realiza por la microgota salival. El hacinamiento, las epidemias de virosis respiratoria (influenza, en particular), el humo (tabaco, combustión de biomasa) son factores que favorecen la diseminación y facilitan la invasión del agente causal.

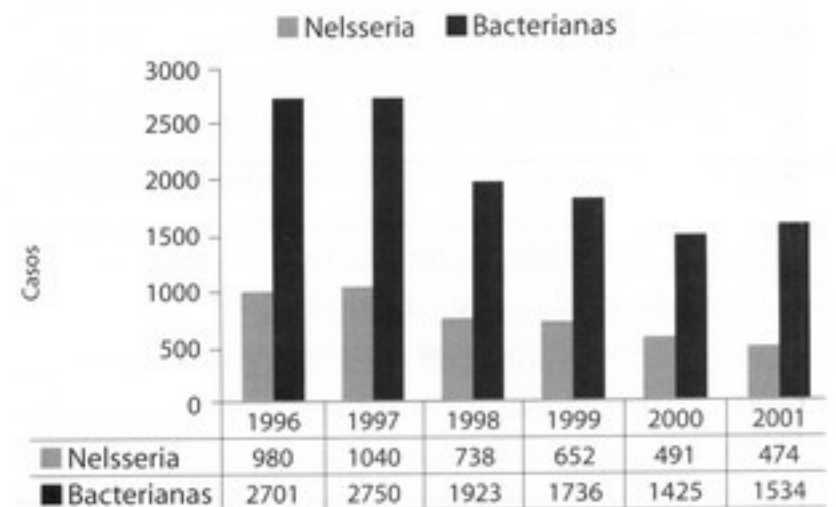
### Epidemiología en Argentina

*N. meningitidis* es el primer agente causal de meningoencefalitis purulenta en todos los grupos de edad.

Los casos de meningoencefalitis bacteriana y meningocócica notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)<sup>1</sup> en el periodo 1996-2001 se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

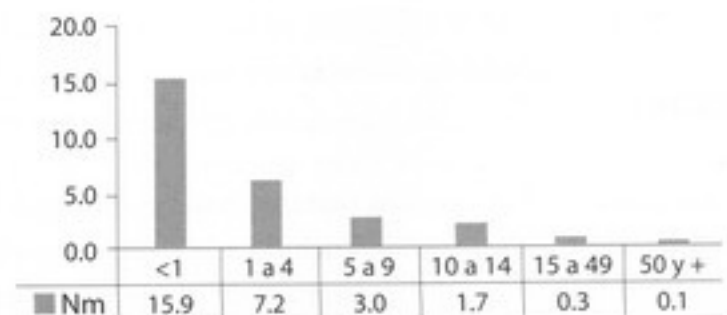
**Casos notificados de meningoencefalitis bacteriana y meningocócica, Argentina, 1996-2001<sup>1</sup>.**



Las tasas de incidencia de meningitis meningocócica según grupo de edad / 100.000 en el año 2001<sup>1</sup> se presentan el Gráfico 1.

GRÁFICO 1

**Tasas de incidencia / grupo de edad (años) / 100.000, Argentina, 2001<sup>1</sup>.**

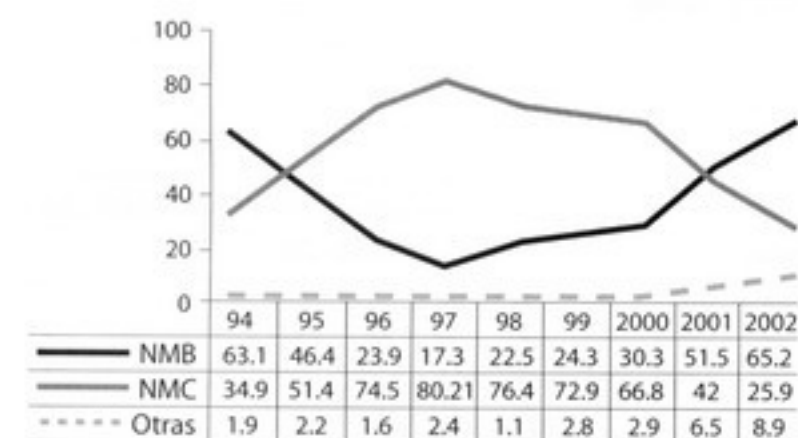




La variación en la frecuencia porcentual de los serogrupos prevalentes (B y C) causales de meningoencefalitis según año se observa en el Gráfico 2 para el período 1994 y hasta la 36 semana epidemiológica del año 2002<sup>1</sup>.

GRÁFICO 2

**Frecuencia porcentual *N. meningitidis* serogrupos B y C / año, Argentina, período 1994-2002 (hasta semana epidemiológica 36) .**



La tasa de incidencia de meningitis meningocócica C 2 por grupo de edad / año (período 1997-2001) en la Provincia de Buenos Aires se muestra en la Tabla 2 .

TABLA 2

**Tasa de incidencia de meningitis meningocócica C / grupo de edad en la Provincia de Buenos Aires, años 1997-2001 .**

Grupo Edad (años)	1997	1998	1997	1997	1997
Total	1,0	0,4	0,3	0,2	0,2
<1	13,1	4,4	1,8	1,0	1,4
2 - 4	3,9	1,8	1,0	0,8	0,8
5 - 9	2,1	1,4	0,8	0,5	0,3
10 - 14	1,0	0,4	0,2	0,8	0,1
15 - 49	0,2		0,1	0,1	
≥ 50	0,1				0,1

La mayor incidencia se registra en el primer año de vida<sup>2-3</sup>.

## Vacunas

El desarrollo de las vacunas meningocócicas emergió inicialmente como una necesidad debido a la ocurrencia de la enfermedad invasiva y la resistencia de *N. meningitidis* a las sulfamidas. En las últimas décadas se agregaron la mayor frecuencia de la enfermedad en < 2 años y la tole-

rancia a la penicilina.

Las primeras vacunas producidas fueron de células enteras inactivadas por calor en 1912; la eficacia inicial fue del 87%. Una vacuna exotoxínica (filtrado de cultivo tratado con calor) se utilizó en 1931. Las epidemias de enfermedad invasiva en el personal de las fuerzas armadas de los Estados Unidos determinaron progresos en la investigación básica con la purificación de los polisacáridos de *N. meningitidis* serogrupos A y C en 1969. Así se logró la producción de las vacunas polisacáridas monovalentes A y C; y, de las vacunas bivalente A C y tetravalente A C W135 Y en los años siguientes.

La primera vacuna meningocócica conjugada fue la C (1994).

Las vacunas polisacáridas bivalente (AC), tetravalente (ACW135Y)<sup>14-15</sup> o conjugada meningocócica C<sup>15-19</sup> pueden utilizarse en el control de foco y en epidemia.

## Vacunas polisacáridas AC y ACW135Y

Están preparadas con polisacáridos purificados de alto peso molecular de los serogrupos A, C, W135 e Y.

Los polisacáridos capsulares determinan la virulencia. Los anticuerpos humorales antipolisacárido protegen de la enfermedad activando los factores terminales del complemento que median la opsonización y la bacteriolisis.

Las vacunas meningocócicas polisacáridas son eficaces a partir de los 2 años de edad, en general.

La vacuna A lo es desde los 3 meses<sup>5</sup> y los componentes W135 e Y desde los 6 meses.

Son administradas en una **dosis única** por vía intramuscular (región deltoidea)<sup>4</sup>.

El pico de anticuerpos se alcanza a las 2-4 semanas.

Los anticuerpos bactericidas antiserogrupo A declinan en el primer año y mantienen valores en meseta (alrededor de un tercio del valor máximo) por períodos de 3-4 años. Los niveles de anticuerpos bactericidas antiserogrupo C disminuyen más rápidamente y persisten con valores aproximados a un décimo del pico 3-4 años y más<sup>6</sup>.

La eficacia de la vacuna meningocócica C en niños de 6-36 meses fue estudiada durante la epidemia de meningitis meningocócica C de San Pablo (Brasil) en 1974. Fue efectiva para prevenir la enfermedad en el 67% de los niños de 24 -36 meses<sup>21-22</sup>.

La vacuna antimeningocócica A se evaluó en el curso de epidemias en Finlandia en 1975-1976<sup>5</sup> y en Auckland (Nueva Zelandia)<sup>23</sup> en 1985-1986. Se administraron dos dosis en los niños entre 3-18 meses. La eficacia estimada fue del 100% en los niños de 3-23 meses.

La seroconversión es > 90% para la vacuna AC.

Después de la revacunación reiterada meningocócica C se ha comunicado hiporrespuesta<sup>9-10</sup>.

Las vacunas polisacáridas no tienen efecto en la colonización nasofaríngea ni en la transmisión.

Las **indicaciones de uso** de las vacunas meningocócicas polisacáridas son: a- Huéspedes con susceptibilidad aumentada para enfermedad invasiva producida por bacterias capsuladas (asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, déficit de properdina); b- Viajeros a áreas hiperendémicas o epidémicas; c- Control de brote<sup>4</sup>.

El uso de las vacunas meningocócicas en comunidad está indicada con una tasa de incidencia para el serogrupo causal > 10 /100.000. Se selecciona la población blanco según la tasa de incidencia por grupo de edad<sup>7,11-12</sup>.

Se desarrollaron campañas masivas de vacunación en: 1- España en 1997 con un efectividad > 90% a los 12 y 24 meses de seguimiento<sup>24</sup>; 2- Quebec (Canadá) en 1992-1993 con una cobertura del 84% de la población blanco (6 meses-20 años) la tasa de incidencia disminuyó de 1,4/100.000 a 0,3/100.000. La **efectividad** de la vacuna estuvo asociada con la edad, 83% para los adolescentes de 15-20 años, 75% , en el grupo de 10-14 años y 41% en el de 2-9 años<sup>13</sup>.

La efectividad de las vacunas intraepidemia ha sido estimada en 60% de los casos relacionados con el brote. El costo de la estrategia de respuesta en emergencia se calculó en US\$ 1.200 por cada muerte evitada<sup>25</sup>.

En Argentina, son ejemplo las campañas de vacunación meningocócica AC realizada en Pergamino en marzo del 2001 en los niños de 2 –15 años (epidemia de enfermedad invasiva por *N. meningitidis* C)<sup>14</sup> y meningocócica ACW135Y en Las Flores en octubre del 2001 (epidemia de enfermedad invasiva por *N. meningitidis* W135)<sup>2</sup>. No se han registrado casos de enfermedad invasiva por serogrupo incluido en la vacuna utilizada hasta la fecha en ambas localidades<sup>2</sup>.

Se dispone de la vacuna meningocócica AC para el control de foco / epidemia en nuestro país.

Los **efectos adversos** locales son: dolor, eritema, flogosis en el sitio de la inoculación; y, los sistémicos: febrícula, fiebre, irritabilidad dentro de las 72 horas y con una duración ≤ 48 horas<sup>4</sup>.

Las **contraindicaciones** para la administración son: enfermedad febril, enfermedad aguda con compromiso del estado general.

## Vacuna bivalente BC

Está preparada con proteína de membrana externa de *N. meningitidis* serogrupo B B:4.P1:15 y polisacáridos capsu-

lares de *N. meningitidis* serogrupo C<sup>26-27</sup>.

El **esquema de administración** es de dos dosis separadas por un intervalo 6-8 semanas y no mayor a 12 semanas, por vía intramuscular (región deltoidea)<sup>4</sup>.

La vacuna bivalente meningocócica BC se encuentra disponible desde 1994 en Argentina en el subsector privado. Se realizaron campañas de vacunación en escolares en diferentes jurisdicciones durante 1994.

La eficacia comunicada para el componente B es 83% a partir de la adolescencia, > 70% en los > 4 años y del 47% en el grupo de edad 2-4 años<sup>28</sup>.

La respuesta de anticuerpos ha sido pobre en los niños pequeños<sup>29-31</sup>. No ha sido evaluada la eficacia del componente C.

Los **efectos adversos** locales son: dolor, eritema, flogosis, petequias en el sitio de la inoculación; y, los sistémicos: algias con limitación de la movilidad, vómitos, diarrea, dolor abdominal, prurito, exantemas, síndrome purpúrico con o sin poliartritis, febrícula, fiebre (temperatura axilar > 40 C), síndrome de colapso o shock con hipotonía y / o hiporrespuesta, convulsiones y encefalopatía<sup>4</sup>.

Las **contraindicaciones** para la administración son: a- primaria: enfermedad febril, enfermedad aguda con compromiso del estado general, convulsiones, enfermedad con púrpura; b- Secundaria: antecedente de presentación de un efecto colateral grave luego de la primera dosis (síndrome purpúrico con o sin poliartritis, febrícula, fiebre (temperatura axilar > 40 C), síndrome de colapso o shock con hipotonía y / o hiporrespuesta, convulsiones y encefalopatía)<sup>4</sup>.

## Vacuna conjugada meningocócica C

Las vacunas desarrolladas están preparadas con: a- oligosacárido de *N. meningitidis* serogrupo C con unión covalente a toxoide diftérico no toxigénico (CRM197); b- polisacárido (O-acetilado) conjugado a CRM 197; c- polisacárido O-acetilado de *N. meningitidis* serogrupo C conjugado a toxoide tetánico<sup>14-15</sup>.

Las ventajas que presentan con respecto a las vacunas polisacáridas son: la inducción de memoria inmunológica, respuesta dependiente de las células T y alta inmunogenicidad en lactantes y niños pequeños<sup>15,32</sup>.

El **calendario de vacunación** es el siguiente: una serie primaria a los 2, 4 y 6 ó 2, 3 , 4 meses de edad y un refuerzo a los 12-15 meses de edad. Cuando se aplica a los ≥12 meses la dosis es única. Se inyecta por vía intramuscular (región deltoidea).

La administración simultánea con las otras vacunas del Calendario (poliomielítica oral, cuádruple [DTP-H. *influenzae* b conjugada], dT, triple viral [sarampión-rubeo-

la-parotiditis]) no provoca interferencia en la respuesta ni aumento de los efectos adversos.

La respuesta de anticuerpos ha sido medida por anticuerpos neutralizantes, actividad bactericida del suero o anticuerpos bactericidas e Ig G ELISA. El título de anticuerpos bactericidas (determinan la destrucción / lisis de la bacteria) considerado protectos es  $\geq 1/8$  (con complemento sérico humano) y  $\geq 1/128$  (con complemento sérico de conejo). La vacunación de rutina a los 2, 3 y 4 meses de edad se inició en el Reino Unido en noviembre de 1999. Una campaña de captura de los niños entre 4-18 meses fue realizada hasta diciembre del 2000. Los niños de 5-11 meses recibieron dos dosis de vacuna y los comprendidos entre los 12 meses y los 18 años una dosis. La incidencia de meningitis meningocócica C ha disminuido el 80%, la letalidad se redujo en el 90% y no se ha producido el reemplazo de serogrupo en la población desde que comenzaron a utilizarse estas vacunas <sup>33</sup>.

Las autoridades de salud de España incorporaron la vacuna conjugada meningocócica C en el Calendario a los 2, 4 y 6 meses de edad en el año 2000; y, realizaron una campaña de vacunación para los niños < 6 años que no habían sido vacunados en la campaña masiva de 1997 <sup>19-20</sup>.

El gobierno australiano ha incluido esta vacuna en el Calendario Nacional a partir del 2003 para todos los niños a los 12 meses y en campaña de captura para los niños de 1-5 años. En el período 2004-2005 se completará la vacunación de los escolares y adolescentes con base en los programas de salud escolar. Se estimó que llevará varios años lograr impacto significativo en la ocurrencia de la enfermedad (200 casos/año y 18 muertes) <sup>34</sup>.

Los **efectos adversos** locales son: dolor, eritema, flogosis en el sitio de la inoculación; y, los sistémicos: cefalea, llanto, irritabilidad, somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea, hiporexia.

Las vacunas conjugadas reducen la portación nasofaríngea de *N. meningitidis* <sup>35</sup>.

### **Vacunas conjugadas AC, ACW135Y**

Se encuentran en desarrollo y se estima que estarán disponibles en unos años <sup>36-38</sup>.



## Lecturas sugeridas

- 1- Departamento Vigilancia Epidemiológica: Comunicación personal. Ministerio de Salud de la Nación, 2003.
- 2- Dirección de Epidemiología: Comunicación personal. Ministerio Salud, Provincia Buenos Aires, 2002.
- 3- Verzeri LN, Tupá D, Cecchini D, González Ayala SE: Invasive disease caused by *N. meningitidis* in argentinien children. Book of Abstracts 3rd World Congress of Pediatric Infectious Diseases-WSPID, Santiago, Chile, november 19-23, 2002:90.
- 4- Ministerio de Salud y Acción Social: Vacunas antimeningocócicas. Normas Nacionales de Vacunación III. Actualización. Buenos Aires, 1997:47-50.
- 5- Peltola H, Makela P, Haythy H, ET AL. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977; 297: 686-91.
- 6- Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. *J Infect Dis* 1994; 169:847-52.
- 7- Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46 (RR-5):13-21.
- 8- Rosenstein N, Levine O, Taylor J, et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279:435-9.
- 9- Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, et al: Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178:870-74.
- 10- Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al.: Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181:92:761-64.
- 11- Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease and college students. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR-7):1-10.
- 12- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR-7):11-20.
- 13- De Wals P, De Seres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass vaccination campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *JAMA* 2001; 385: 177-81.
- 14- Ricciardelli PG, Verzeri LN, Rugh LE, et al. Enfermedad invasiva meningocócica C: Control de un brote epidémico. Segundo Premio Dr. Oscar Eduardo Allende 2002, Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Distrito II.
- 15- Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in United Kingdom toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183:160-3.
- 16- Molino NA, Michon F, Ehrlich HJ: Prevención de infecciones por *N. meningitidis* del serogrupo C con una nueva vacuna. *Rev Hospital Niños Buenos Aires* 2002; 44 (199):215-19
- 17- Morley S, Pollard AJ. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon? *Vaccine* 2002, 20:666-87.
- 18- Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *The Lancet* 2002; 359:1499-508.
- 19- Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine* 2003; 21:725-28.
- 20- Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N: Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. *Vaccine* 2003; 21:729-33.
- 21- Taunay A, Galvao PA, de Moraes JS, et al. Disease prevention by meningococcal serogroup c polysaccharide vaccine in preschool children. *Pediatr Res* 1974; 8:429.
- 22- Taunay AE, Feldman RA, Bastos AC, et al. Avaliação de efeito protector de vacina polisacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1978; 38:77-82.
- 23- Lennon D, Gellin B, Hood D, et al. Successful intervention in a group A meningococcal outbreak in Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:617-23.
- 24- Salleras L, Domínguez A, Prats G. Control of serogroup C meningococcal meningitis by mass vaccination in Catalonia (Spain). *Vaccine* 1999; 17 (Suppl 3):S56-S60.
- 25- Miller MA., 37th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, (Canada), 1997.
- 26- Centro Nacional de Vacunación anti-meningocócica (CNVA). MINSAP, República de Cuba Registro N 1133: Vamengoc-BC Vacuna contra meningococos de los grupos B y C. Doc. N CNVA 0001089-TEC.
- 27- Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 1991; 14:195-207.
- 28- De Moraes J, Perkins B, Camargo M, et al. Efficacy of serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo. *Lancet* 1992; 340:1074-8.
- 29- Pan American Health Organization: Immunogenicity and reactogenicity of two-outer membrane protein-based anti-meningococcal serogroup B vaccines in Santiago Chile. Final Report, June 1995.
- 30- Uribe ML, Alberty JA, Galeano LA, et al.

- Bol Oficina Sanit panam 1995; 118:185-194.
- 31- Carbonare SB, Arslanian C, Silva MLM, et al. The meningococcal vaccine VAMENGOCB-C induced poor serum and salivary antibody response in young brasilian children. *Ped Infect Dis J* 1995; 14:797-803.
- 32- MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, et al. Induction of immunologic memory by conjugate vs. plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomised controlled trial. *JAMA* 1998;280:1685-9
- 33- Ramsay ME, Andrews N, Kaczmaarski EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195-6.
- 34- Burgess MA. Meningococcal vaccines. *Australian Prescriber* 2003; 26: 56-58.
- 35- Maiden MC, Stuart JM, The UK Meningococcal Carriage Group: Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 25 (359):1829-31.
- 36- Anderson EI, Bowers T, Mink CM, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide vaccine in adults. *Infect Immun* 1994; 62:3391-5.
- 37- Lieberman JM, Chru SS, Wong V, et al: Safety and immunogenicity of a serogroup A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide protein conjugate vaccine in young children. *JAMA* 1996;275:1499-503.
- 38- Fairley CK, Begg N, Borrow R. Et al. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. *J Infect Dis* 1996; 174:1360-3.

## Vacuna Antineumocócica

Dra. María Marta Contrini

### IMPACTO DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCCICA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El *S. Pneumoniae* es el agente que con mayor frecuencia provoca neumonías Bacterianas tanto en Pediatría Ambulatoria como en internación.  
Es la causa más frecuente de Bacteriemia en Niños menores de dos años de edad.  
El *S. Pneumoniae* es el segundo agente bacteriano en las Meningitis Purulentas tanto en Argentina como en otros países de América Latina.

1

### MECANISMOS DE RESISTENCIA DEL *S. PNEUMONIAE*

Los neumococos tienen 6 tipos de PBP: 1A, 1B, 2A, 2B, 2X y 3. La más importante es la PBP 2B, dado que su inhibición por los  $\beta$ -lactámicos provoca la lisis bacteriana. Las principales PBP involucradas en los mecanismos de resistencia a la Penicilina son 1A, 2A, 2X y 2B.  
La mayoría de las cepas con alto nivel de resistencia muestra alteraciones estructurales de las PBP 1A, PBP 2B y PBP 2X.  
Cepas con alto nivel de resistencia a Cefalosporinas de amplio espectro muestra alteraciones en las PBP 1A y PBP 2X (ej.: cepas de Tennessee 23F).

2

### NEUMOCOCO PENICILINO-RESISTENTE

Algunos factores que contribuyen a este aumento de la resistencia incluyen:

- Niños que han sido recientemente hospitalizados.
- Niños que recibieron antibióticos  $\beta$ -lactámicos en forma prolongada en los últimos 3 meses (como profilaxis o tratamiento).
- Concurrencia a Guardería.

3

### PORTADORES DE *S. PNEUMONIAE*

La mayoría de las infecciones ocurren en portadores asintomáticos en orofaringe.  
El porcentaje de portación es mayor en niños que en adultos y se incrementa con la edad.  
A los 2 meses: 12%; 6 a 10 meses: 30%; a la edad escolar: 35%.  
Adultos y adolescentes: 9 al 29% que conviven con niños. Los adultos sin niños en el hogar: 6%.

4

### PORTADORES DE *S. PNEUMONIAE*

La duración de la portación es mayor en niños <1 año, alrededor de 30 días pero se puede extender hasta 3 meses en el 17%.

La portación es seguida por anticuerpos serotipos específicos en la mayoría de los casos pero la respuesta es variable según los serotipos.  
La respuesta inmunológica evita la recolonización en la mayoría de los niños.

5

### *S. PNEUMONIAE* : OMA EN ARGENTINA

La OMA es la infección bacteriana en niños. Se diagnostican alrededor de 500.000 casos de esta enfermedad por año en Argentina.

Por lo tanto alrededor de 1.400 niños reciben algún tipo de tratamiento antibiótico por OMA/día causada por neumococo en Argentina.

6

**VALORES DE LA CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM) PARA *S. PNEUMONIAE* PARA ALGUNOS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN OMA\***

Agente antimicrobiano	CIM (µg/ml)		
	Susceptible	Resistencia intermedia	Resistencia
Amoxicilina	≤ 2	≤ 4	≤ 4
Amoxicilina/Ácido clavulánico	≤ 2/0,25	≤ 4/0,5	≤ 4/0,5
Penicilina	< 0,06	0,12-1,0	0,12-1,0
Ceftriaxona	≤ 1	2	2

Observación: Los datos in vitro no se correlacionan necesariamente con respuesta clínica pero son guías útiles para el tratamiento.

\* NCCLS, Performance Standards Ninth 2000

7

***S. PNEUMONIAE* : SEROTIPOS AISLADOS DE NEUMONÍA EN AMÉRICA LATINA**

Nº = 1707 casos

SEROTIPO	NO	%
14	565	33,1
6A / 6B	180	10,5
5	192	11,2
1	205	12,0
23F	75	4,4
19F	51	3,0
18 C	21	1,2
19A	63	3,7
OTROS	355	20,7

\* Di Fabio PIDJ 2001, 20,10:959

8

**MENINGITIS NEUMOCÓCICA**

*S. pneumoniae* es la segunda causa de meningitis en el mundo y presenta la mayor morbilidad con una mortalidad de alrededor del 30% en muchos países.

La incidencia de meningitis neumocócica meningitis es mucho más alta entre las poblaciones nativas de África, Amerindios y aborígenes australianos que blancos.

9

**ESPLENECTOMÍA Y NEUMOCOCO**

El neumococo es responsable entre el 30-60% de las sepsis pos-esplenectomía.

El riesgo es mayor en esplenectomizados por causas hematológicas o inmunológicas que por traumas.

El riesgo de sepsis por neumococo es 2,7 casos/1000 pacientes/año, 25 veces más que la población general.

La mitad de los episodios ocurrieron cinco años después de la esplenectomía.

10

**SEPSIS POS-ESPLENECTOMÍA**

El riesgo de sepsis pos-esplectomía es:

- 3,3 casos/1000 pac-años en E. Hodgkin.
- 1,7 casos/1000 pac-años en PTL.
- 0,7 casos/1000 pac-años en Esferocitosis.
- 0,3 casos/1000 pac-años en trauma.

El bazo es fundamental para el clearance bacteriano en ausencia de Ac opsonizantes.

11

**DISTRIBUCIÓN DE AG DE POLISACARIDOS EN EL BAZO**

El bazo, además del clearance bacteriano, regula de alguna manera la respuesta de Ac a los distintos Ag capsulares del neumococo

La distribución de los antígenos serotípicos en el bazo es importante: los polisacáridos neutros (serotipo 14) se localizan en zonas marginales, los ácidos se ubican en la pulpa (serotipo 3), por lo tanto la inmadurez de las zonas marginales como en la niñez, provocan menor respuesta inmunológica.

12

**VACUNA DE POLISACÁRIDO CAPSULAR**

La vacuna contiene 25 µg de cada polisacárido capsular, que incluye 23 serotipos por dosis.

Los serotipos incluidos en la vacuna son: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

El polisacárido está disuelto en solución salina y utiliza thimerosal o fenol como preservativo.

13

**VACUNAS ANTINEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDO (23 SEROTIPOS) DISPONIBLES**

PRODUCTOR	NOMBRE COMERCIAL
MSD	PNEUMOVAX 23
AVENTIS PASTEUR	PNEUMO - 23
WYETH	PNV inmune

14



## ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA POLISACÁRIDO ANTINEUMOCÓCICA

**Dosis: 0.5 ml IM**

→ SE PUEDE INDICAR SIMULTÁNEAMENTE CON OTRAS VACUNAS COMO LA DE INFLUENZA

15

## INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA POLISACÁRIDO ANTINEUMOCÓCICA

### EN ADULTOS SANOS

- Detección de IgM e IgG entre los 5-8 días posvacuna.
- IgM desaparece rápidamente en 3-4 meses, IgG persiste en niveles por 5-7 años.
- Los Ac. anticapsulares aumenta la opsonización y fagocitosis de las bacterias.
- IgG es la que presenta el mayor nivel sérico.
- Nivel de protección:  $\geq 1$  mg/ml

16

## EFICACIA DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDO (I)

- Hay algunos trabajos que cuestionan su eficacia, especialmente en prevenir neumonía Neumocócica (Simberloff MS et al NEJM 315:1385, 1996).
- Un estudio de Meta-Análisis sobre 9 estudios randomizados, demostró el descenso de la incidencia de Neumonía Neumocócica en población de bajo riesgo y no eficacia en la de alto riesgo (Fine MJ et al Int. Med. 154, 2666, 1994).
- La eficacia global en prevenir enfermedad invasiva es ~60%. En pacientes con alto riesgo es 49%, en enf. cardíaca es 69%. Asplenia 77% (Butler J. et al JAMA 270: 1826, 1993).

17

## VACUNA DE POLISACÁRIDO CAPSULAR: RESPUESTA DE Ac. EN NIÑOS

Niños < 9 meses no se observa respuesta.

Niños: 12-18 ms: el 75% presentan títulos >1mcg/ml para los serotipos 4, 9V, 18C y 19F no observándose respuesta para los serotipos 6B, 14 y 23F.

Revacunación con una segunda dosis no aumentó significativamente los títulos.

La respuesta aumenta con la edad y de los serotipos.

18

## RECOMENDACIONES PARA LA INMUNIZACIÓN CON VACUNA ANTINEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDO

1. Adultos  $\geq 65$  años.
2. Individuos de 2 - 65 años con Enfermedad crónica o factor de riesgo.
  - Enfermedad cardiovascular crónica.
  - Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, Enfisema, asma moderada a severa, etc.).
  - Diabetes • Alcoholismo • Pérdida de LCR
  - Enfermedad crónica hepática, cirrosis, alcoholismo crónico.
3. Individuos de 2 - 65 años con Asplenia funcional o anatómica.
4. Inmunosuprimidos: HIV, Leucemias, Linfomas, S. nefrótico, trasplantes, tratamiento prolongado c/ corticoides, etc.

19

## REVACUNACIÓN CON VACUNA ANTINEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDOS

### EDAD $\geq 65$

$\geq 5$  años de la primera dosis y si presenta:

- INMUNOCOMPROMISO
- TRANSPLANTE
- S. NEFRÓTICO / IRC

Primera dosis antes de los 65 años.

### < 65 AÑOS

$\geq 10$  años, respecto si pasó 5 años de la primera dosis y si presenta:

- ASPLENIA
- INMUNODEFICIENCIA

$\leq 10$  años, si pasó 3 años y si presenta:

- ASPLENIA
- INMUNODEFICIENCIA

20

## ESQUEMA DE REVACUNACIÓN EN NIÑOS DE $\geq 2$ AÑOS CON VACUNA ANTINEUMOCÓCICA DE POLISACÁRIDO

POBLACION	ESQUEMA EN $\geq 2$ AÑOS	REVACUNACION CON VACUNAPOLISACARIDO
Niños sanos	No	No
Niños con anemia drepanocítica o asplenia, HIV o Inmuno comprometido.	1 dosis a $\geq 2$ días y por lo menos 2 meses de vac. con polisacárido conjugado.	Si
Enfermedad Crónica	Idem arriba.	No recomendado. Opcional

21

## VENTAJAS DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA DE POLISACÁRIDOS

- Una mayor cobertura de serotipos, incluyendo el 1 y 5 que representan el 23.2% de los aislamientos de neumonías y el 13.7% en meningitis.
- Menor costo.
- Asociada a vacuna de Influenza en adultos.

22

#### **LIMITACIONES DE LA VACUNA ANTINEUMOCÓCICA CON POLISACÁRIDOS**

- Las concentraciones de Ac. serotipos-específico declinan luego de 5-10 años en forma sustancial.
- Provocan respuestas independientes de células T, por lo tanto no induce memoria inmunológica.
- Hay serotipos que son pobres inmunógenos, incluyendo algunos que son penicilino-resistentes.
- Hay una producción muy alta de IgM y pobre en IgG, por lo que observa un descenso de la avidéz de los Ac.
- No es inmunogénica en < 2 años

23

## **Vacuna antineumocócica (Presentación Ciudad de Córdoba)**

Dr. Miguel Tregnaghi

### **Vacunas anti Neumocócicas de polisacáridos capsulares:**

Las infecciones por *S. pneumoniae* representan las infecciones mas frecuentes en pacientes con infecciones de la comunidad, siendo el *S. pneumoniae* responsable de un amplio espectro de infecciones y primer agente etiológico de Neumonías, Meningitis bacterianas (fuera de epidemia de Enfermedad meningocócica) Otitis media aguda, Bacteriemias sin foco, pero además está involucrado en otras enfermedades como Peritonitis, Abscesos, Artritis, etc.

Cada año se producen en todo el mundo 1.200.000 muertes por Neumonías Neumocócicas, en menores de 5 años. En países en desarrollo, una buena porción de entre las 100.000 a 500.000 muertes que suceden por año por Meningitis son producidas por *S. pneumoniae*. Además de estas variables, las infecciones Neumocócicas, por su frecuencia, producen un altísimo costo en salud. Otro aspecto que suma a estos hechos, es el aumento creciente de la resistencia a los antibióticos de uso corriente, obligando cada vez mas frecuentemente a usar otras alternativas terapéuticas, que aumentan aún mas los costos de salud. Esta situación hace cada vez mas necesario contar con vacunas para prevenir estas infecciones y si bien se desarrollaron vacunas anti Neumocócicas en el siglo pasado, de 5 serotipos primero, de 14 luego en la década del 60 y ya en los años 80' y de uso actual, una de 23 serotipos, son solo de polisacáridos capsulares, por lo que están indicadas rutinariamente a mayores de 65 años de edad o desde los 2 años de vida, en individuos con patologías que generan un riesgo elevado de padecer enfermedad neumocócica, como: Enfermedades respiratorias o cardiovasculares crónicas, Asplenia funcional o anatómica, Anemia de células falciformes, Síndrome nefrótico o Insuficiencia renal, Enfermedad de Hodgkin o cualquier inmunosupresión asociada a trasplantes o quimioterapia. Infectados por HIV. Grupos de poblaciones que viven en comunidades cerradas. (Cuadro 1).

### **CUADRO 1**

#### **Indicaciones de vacunas antiNeumocócica de 23 serotipos en niños mayores de dos años de edad**

- Niños con enfermedades crónicas: Enfermedad pulmonar o cardiovascular, Insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, Diabetes mellitus, Cirrosis hepática, encefalopatías, afecciones neuromusculares y collagenopatías.
- Niños inmunodeprimidos: Infección por VIH asintomáticos o sintomáticos. Insuficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
- Niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica o sus complicaciones: Anemia aplásica, Drepanocitosis, asplenia anatómica o funcional, neoplasias sólidas hematológicas y trasplantes.

### **Vacunas anti Neumocócicas conjugadas:**

El inconveniente de no poder usar en menores de dos años las vacunas de polisacáridos solos, que es uno de los dos grupos mas frecuentes de presentación de estas enfermedades, ha llevado al desarrollo de nuevas vacunas anti Neumocócicas y actualmente, aplicando la experiencia de las vacunas de Hib, se comenzó a conjugar el polisacárido de distintos serotipos de *S. pneumoniae* a proteínas transportadoras ya usadas en las vacunas de Hib y tambien una novedosa proteína de membrana externa de *Haemophilus* no tipable, ello produce un cambio en la respuesta inmunológica, la producida por polisacáridos solos es una respuesta T independiente, sin memoria inmunológica, mediada fundamentalmente por IgM, pero al ser conjugado este con una proteína transportadora, cambia y la respuesta es T dependiente, con memoria ya que es mediada por IgG.

Se ha trabajado y se continua trabajando en el desarrollo de estas vacunas con distinta cantidad de serotipos. Hasta ahora solo una de ellas ha sido liberada para su comercia-

lización, una vacuna de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) de 2 ug de polisacáridos en seis de ellos y 4 ug en el serotipo 6B, conjugados con CRM197.

Esta vacuna se ha mostrado segura e inmunogénica en numerosos estudios, especialmente con cuatro dosis a los 2-4-6 meses de edad y booster a los 12 a 15 meses.

Seis de los siete serotipos necesitaron solo dos dosis de vacuna para producir buena respuesta de anticuerpos, solo el serotipo 6B, necesito tres dosis para producir una respuesta significativa.

Dos importantes estudios de eficacia fueron iniciados con esta vacuna en 1995, uno realizado en Finlandia, que incluyó 2497 niños, enrolados a los 2 meses de edad, randomizados para recibir 4 dosis de vacunas Pnc CRM o Pnc OMP y el grupo control recibió vacuna de Hepatitis B, destinado a determinar la eficacia de las vacunas en Otitis media y la prevención de la portación faríngea del *S. pneumoniae*.

Los resultados de este estudio muestran una reducción del 7% del total de episodios de Otitis media aguda y una reducción del 8,9% de las visitas médicas, en los niños completamente vacunados, como así también en los que recibieron parcialmente las vacunas. Un porcentaje mayor de eficacia se observó cuando se evaluó la eficacia en la reducción en la colocación de tubos transtimpánicos 22,8%.

El otro estudio, fue iniciado en California, destinado a medir la eficacia en 38.000 niños, randomizados 1:1, aplicándose 4 dosis de vacunas, Pnc CRM de 7 serotipos y anti Meningocócica C conjugada en el grupo control, a los 2-4-6 meses de edad y booster a los 12 a 15 meses de vida. Se evaluaron enfermedades Invasivas producidas desde los 14 días posteriores a completar las primeras tres dosis. La eficacia frente a enfermedad invasiva fue altísima. (Cuadro 2)

CUADRO 2

Eficacia para Enfermedad Invasiva			
Serotipos incluidos en la vacuna			
• Con vacunación completa	97,4%	CI 95%	82,7-99,1
• Con vacunación incompleta	85,7%	CI 95%	0 -100
• Para cualquier serotipo	89,1%	CI 95%	73,7-95,8

CUADRO 3

Eficacia en neumonías	
• Diagnóstico Clínico	11,4%
• Número de Rx solicitadas	13,8%
• Rx anormales	33,0%
• Neumonías obvias	73,1%
• Neumonías con bacteriemias	90,0%

La eficacia en enfermedad invasiva se ha mantenido en otros estudios, pero en recientes comunicaciones y a medida que se fueron incorporando un número mayor de pacientes, ha mostrado un descenso en la eficacia en neumonías de cualquier etiología, bajando al 22,2%.

La vacuna heptavalente, es una vacuna que ha demostrado cubrir la mayoría de los serotipos responsables de enfermedades invasivas en la mayoría de los países del hemisferio norte, no sucede lo mismo en los países del hemisferio sur, donde otros serotipos están involucrados, especialmente el 1 y 5, variando la prevalencia entre un 20 a un 45%, ello ha señalado la necesidad de desarrollo de vacunas que incluyan un mayor número de serotipos, por lo que están en desarrollo vacunas que incluyen 9 y 11 serotipos en este último caso, se continúa desarrollando la vacuna que usa como proteína transportadora a proteínas de membrana externa de *Haemophilus*, (proteína D).

Un aspecto no resuelto aún es la posibilidad de modificación de los serotipos productores de enfermedad invasiva, aunque esto hasta la fecha no ha sucedido, hay ya modificaciones en los serotipos involucrados en la portación. Los polisacáridos capsulares son específicos de cada serotipo y si bien con algunos de ellos existe inmunogenicidad cruzada, estas vacunas conjugadas tienen limitaciones técnicas para la incorporación de un número mayor de serotipos, se están desarrollando vacunas anti neumocócicas con otros componentes de la estructura bacteriana y que sean comunes a los mas de 80 serotipos existentes. En este aspecto se ha incursionado en diversas proteínas de la pared bacteriana, como son PsaP y PsaA, ambas que en los estudios pre clínicos se han mostrado inmunogénicas y seguras, también se trabaja con otro componente de la estructura del *S. pneumoniae*, como es la Neumolisina.

### Conclusiones:

Las vacunas actuales, especialmente las anti Neumocócicas conjugadas, han mostrado su elevada eficacia en la prevención de enfermedad invasiva en general, pero en menor medida en el total de neumonías y otitis media, debemos recordar que el impacto en el total, debido a la elevada frecuencia, en ambas enfermedades, es muy importante. Se requieren mayores estudios para conocer el impacto de estas vacunas conjugadas en la portación y las implicancias de ello.

Deben continuarse con el desarrollo de nuevas vacunas, tanto las que incorporan un mayor número de serotipos, como aquellas que utilizan otros componentes de la célula bacteriana. También es necesario una reducción de los costos para poder ser incorporadas en los países en desarrollo, que es donde se observan las tasas mas elevadas de estas enfermedades.



## Vacuna de Gripe

Dra. María Marta Contrini

### Introducción

La Gripe o Influenza es la infección aguda del tracto respiratorio superior más importante como causa de ausentismo laboral y escolar y que obliga a adultos y niños a la consulta médica.

**Afecta todos los grupos de edad y puede producir infecciones repetidas a lo largo de toda la vida, es altamente transmisible y responsable de epidemias anuales de variada severidad, que también puede presentarse como infección sistémica, y que predispone fundamentalmente a complicaciones pulmonares y cardíacas. Las tasas más altas de infección ocurren en niños, aunque las tasas de enfermedad más severa y muerte son más altas en adultos mayores de 65 años de edad.**

Se le atribuye a esta enfermedad un gran impacto en personas ancianas o con enfermedades crónicas, aunque estudios recientes demuestran que sólo el 25% de los pacientes internados por enfermedad respiratoria aguda durante las epidemias de influenza son mayores de 65 años y que sólo el 31% tienen alguna enfermedad de base para la cual la vacuna es corrientemente recomendada, por lo tanto la influenza afecta a un gran sector de la población que incluye a jóvenes y a adultos aparentemente sanos.

El agente causal fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y designado virus influenza tipo A. En 1940, fue aislado el tipo B y en 1949 el tipo C. El virus influenza A, por su legendaria variabilidad antigénica ha producido epidemias frecuentes y pandemias periódicas como las de 1889, 1918-20, 1957-58 y 1977. La enfermedad en humanos ha sido invariable durante 4 siglos; paradójicamente, es causada por un virus que posee una gran variabilidad antigénica, por ello la respuesta inmune específica generada por la cepa vacunal protege solamente ante una infección producida por la misma cepa.

Las actividades de los virus influenza en el mundo están

documentadas, desde la integración de los programas de vigilancia epidemiológica a nivel nacional e internacional, con los laboratorios de referencia especializados.

### Etiopatogenia

Los virus influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, que posee un solo género, el de los virus influenza y que incluye a los virus influenza A, B y C. Los virus influenza A producen enfermedad en humanos, equinos, porcinos, focas y aves domésticas y silvestres. Los virus influenza B y C están asociados sólo a enfermedades humanas. Los tipos A y B son los responsables principales de enfermedad y muerte por influenza en humanos.

Los virus influenza A están clasificados en subtipos de acuerdo a dos antígenos de superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Los virus influenza B no están categorizados en subtipos.

El virus de influenza tipo A tiene la capacidad de variar su identidad antigénica en forma tan manifiesta que la respuesta inmune generada por la infección con una cepa particular, no protege al huésped contra el nuevo virus que surge como consecuencia de esa variación.

Se ha demostrado que la variación antigénica es el resultado de cambios moleculares en las glicoproteínas de la envoltura viral (HA y NA) producidas por modificaciones en las secuencias del gen que las codifica.

Se conocen dos tipos de variaciones antigénicas producidas por mecanismos diferentes y que afectan a la HA y NA: 1) las variaciones menores o fluctuaciones antigénicas (*drifts*) y 2) las variaciones mayores (*shifts*).

Las variaciones menores se producen gradualmente cada dos o tres años dentro de un tipo (influenza B) o de un subtipo (influenza A, H2N2; H3N2 ó H1N1, etc.). Estos cambios son el resultado de la selección de mutantes que muestran alteraciones en la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos de la HA y/o NA y son causadas por muta-

ciones puntuales en el ARN viral. Es suficiente cambiar un solo aminoácido para que un anticuerpo monoclonal no se una al sitio antigénico de la HA o NA. Todas las cepas resultantes de estos cambios están claramente relacionadas unas a otras por antígenos internos y de superficie. Además, cada variante sucesiva reemplaza a la preexistente, debido a la ventaja de la nueva variante de no encontrar resistencia inmune en el huésped.

Las variaciones mayores han sido descritas solamente para los virus tipo A. Consisten en cambios súbitos y más dramáticos producidos en los genes que codifican a las HA y NA. El nuevo virus aparece con una HA y/o NA diferente a la del virus que circuló antes de su aparición. Estos son los virus que causan las mayores pandemias y son ejemplos representativos los cambios de estructura H1N1 a H2N2 en 1957 y de H2N2 a H3N2 en 1968.

## Epidemiología

La transmisión del virus ocurre por diseminación de persona a persona por contacto directo a través de la vía respiratoria o por elementos recientemente contaminados por secreciones nasofaríngeas. Es altamente contagiosa, especialmente en comunidades cerradas como orfanatos, colegios, guarderías, geriátricos, etc.)

Los brotes de influenza ocurren principalmente durante los meses fríos de invierno y duran 4-8 semanas en la comunidad. El pico habitualmente ocurre a las 2 semanas de comenzado el brote.

La mayor tasa de ataque ocurre en niños en edad escolar, la diseminación secundaria a adultos y a otros niños es frecuente. La tasa de ataque en niños se estima de 10-40% /año y aproximadamente el 1% de ellos requerirán internación. El período de mayor contagiosidad suele ser 24 horas antes del comienzo de los síntomas y durante el período de estado, el cual es más prolongado en lactantes.

El riesgo de complicaciones de vías aéreas inferiores es del 0.2 al 25% teniendo mayor riesgo los lactantes y ancianos.

## Cuadro Clínico

Los virus influenza se diseminan de persona a persona principalmente a través de la tos y estornudos de personas infectadas. El período de incubación para influenza es de 1 a 4 días, con un promedio de 2 días. Los adultos típicamente transmiten la enfermedad desde el día antes del comienzo de los síntomas hasta aproximadamente 5 días después del comienzo de la enfermedad. Los niños pueden transmitir la enfermedad por  $\geq 10$  días y los niños pequeños

pueden eliminar virus por  $\geq 6$  días antes del comienzo de la enfermedad. Los pacientes severamente inmunocomprometidos pueden eliminar virus por semanas o meses.

El cuadro clínico varía con la edad. En neonatos y niños menores de 2 meses es común la apnea y en ocasiones el cuadro aparenta una sepsis. En lactantes menores de 2 años de edad las manifestaciones respiratorias son similares a las que ocurren con otros virus respiratorios. En contraste con los niños mayores, son frecuentes los síntomas gastrointestinales como vómitos, dolor abdominal, diarrea, que se observan hasta en un 70% de los pacientes. Los niños menores de 3 años presentan con frecuencia otitis media aguda (50%) concomitantemente. También en esta franja etaria es común observar laringotraqueobronquitis en niños hospitalizados que en ocasiones es necesario intubación y asistencia respiratoria mecánica.

En general en los niños son más frecuentes los síntomas generales con respecto a los adultos, especialmente las manifestaciones abdominales y la presencia de fiebre más alta. Los niños mayores de 5 años de edad presentan con mayor frecuencia las manifestaciones clásicas del síndrome gripal con compromiso del tracto respiratorio superior, fiebre, cefaleas, mialgias, etc. Cabe mencionar que el tipo A provoca síntomas más severos que el B y el C.

Las características del huésped también determinan la evolución de la enfermedad; son de alto riesgo aquellos niños con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, enfermedad neuromuscular e inmunosuprimidos son el grupo de pacientes en quienes ocurre la mayor tasa de mortalidad.

Las características del huésped es importante en esta enfermedad, dado que hay niños que pueden presentar síntomas más severos; así se consideran grupos de alto riesgo a aquellos niños con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca, enfermedad neuromuscular e inmunosuprimidos severos, en quienes ocurre la mayor mortalidad. Estudios efectuados en niños asmáticos revelaron que el virus de influenza puede exacerbar las crisis o desencadenarlas, otros trabajos no encontraron estos hallazgos; no obstante ello, la mayoría de los autores coinciden que los niños asmáticos se favorecen con la vacunación.

Otras manifestaciones incluyen miocarditis, encefalitis, rabdomiolisis con fallo renal, especialmente con el tipo B. El síndrome de Reye puede observarse en infección por influenza especialmente en los que además recibieron ácido acetilsalicílico. Las complicaciones bacterianas se observan en el tracto respiratorio y se presentan como neumopatías o supuración pleuropulmonar.



## Prevención

La vacunación contra influenza es el método principal de prevención de la enfermedad y sus complicaciones. La medida de mayor impacto en la salud pública para la prevención de la gripe o influenza ha sido la utilización de la vacuna inactivada derivada de los virus de influenza A y B, que circularon durante la época invernal previa.

Dos líneas de desarrollo se han empleado para la inmunización primaria de influenza: vacunas a virus muertos y las de virus atenuados. Actualmente se emplean las de virus muertos.

Las vacunas a virus muertos utilizan como antígeno la partícula viral completa o en su defecto la ruptura de la partícula viral, ya sea con éter o detergentes para romper o solubilizar la envoltura lipídica del virus (se las conoce como vacunas split), este procedimiento o mejor dicho su producto final hace que las vacunas split produzcan menos reacciones adversas y son las que se utilizan habitualmente en niños menores de 13 años. Recientemente se han desarrollado las vacunas de "subunidades" que consisten en la purificación física de las hemagglutininas y de la neuraminidasa, aunque contiene algunos residuos de nucleoproteínas. Cabe mencionar que desde el punto de vista inmunogénico, tanto las vacunas split como las de subunidades, son similares en reactogenicidad como en respuesta inmunológica.

La producción de vacunas contra el virus de influenza es dificultosa dada la enorme facilidad de mutar que presenta este virus, por lo cual la formulación de los distintos antígenos virales a ser incorporados en la vacuna suele cambiar año a año. La OMS ha intensificado los medios de vigilancia del virus en todo el mundo con el objeto de recuperar e identificar las cepas prevalentes circulantes en cada área, para así preparar las vacunas que correspondan.

La eficacia de las vacunas a virus vivos atenuados ha sido probada por medio de diversos estudios y en poblaciones diferentes como en escuelas, orfanatos, cuarteles, geriátricos, etc.

De los distintos estudios se considera que estas vacunas presentan un nivel de protección entre un 60 al 90% de los individuos vacunados enfrentados al antígeno vacunante. En general, las vacunas a virus enteros o completos son levemente más inmunogénicas que las vacunas tipo split, pero debido a que en niños aquellas presentaron un alto porcentaje de reactogenicidad es que se decidió utilizar en niños menores de 13 años las mencionadas en último término.

Luego de una inyección de vacuna contra la influenza a células enteras, ocurre un aumento de anticuerpos circulantes a la hemoagglutinina viral y también hay respuesta de

linfocitos circulantes "estimulados" que responden in vitro a los antígenos virales. Estos eventos ocurren luego de los siete días de recibir la dosis vacunante, aunque algunos autores consideran que los pacientes pediátricos responden algo más tardíamente, entre 10 y 14 días. La duración de la inmunidad es de alrededor de un año. La duración de la respuesta inmune a la vacuna medida por la persistencia de anticuerpos circulantes refleja no sólo la experiencia de inmunizaciones previas con antígenos vacunales, sino también una posible estimulación antigénica por infecciones subclínicas o pausisintomáticas subsecuentemente a la vacunación.

Probablemente la respuesta de la vacuna no es exclusivamente para el subtipo viral vacunante, porque diversos serotipos comparten los mismos epitopes o determinantes antigénicos en la hemagglutinina, ya sea dentro de un subtipo de distintas cepas virales (conocida como inmunidad de homotipo o heterovariancia) o aún entre los mismos subtipos (llamada inmunidad homotípica). Esta inmunidad de heterovariancia permite plantear que, en casos de emergencia, vacunas usadas previamente podrían proporcionar algún tipo de protección aunque con menor eficacia.

La inmunidad cruzada anamnésica en respuesta al virus de la influenza es conocida como la teoría del "pecado original del antígeno del virus de la gripe". En este fenómeno, se observa que un antígeno de hemagglutinina o de neuraminidasa heterovariante a uno administrado originalmente evoca la producción de anticuerpos contra sí mismo y la producción acelerada de anticuerpos contra el antígeno original.

## Vacuna Antigripal

Se ha estandarizado que las vacunas de influenza inactivadas deben contener las hemagglutininas de cepas virales (típicamente dos HA del tipo A y uno tipo B), similares los virus influenza probablemente circulantes durante la estación invernal.

Las vacunas de influenza inactivadas son altamente purificadas; son producidas a partir de cepas virales no infecciosas (virus muertos o inactivados) crecidas en huevos. Las preparaciones que contienen subviriones y antígenos de superficie purificados también están disponibles. Dado que los virus vacunales son inicialmente crecidos en huevos embrionados, la vacuna puede contener cantidades limitadas de proteína de huevo residual.

Las características antigénicas de las cepas virales circulantes son seleccionadas cada año para planificar las nuevas vacunas. Los expertos de la OMS determinan, con intervalos de 6 meses, cuáles son los antígenos que deben ser incluidos en la vacuna según el hemisferio.

Las vacunas a virus atenuados ("cold-adapted") de influenza A parecen ser muy promisorias tanto en niños como en adultos; son administradas por vía intranasal y estimulan la producción local de anticuerpos en mayor grado que las vacunas convencionales.

Las cepas vacunales recomendadas por ACIP (Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de Estados Unidos) para la vacuna 2003 – 2004 incluyen: A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/HongKong/330/2001. Sin embargo, en la producción de vacunas pueden utilizarse cepas antigénicamente equivalentes como: A/Panamá/2007/99 (H3N2), B/Hong Kong/1434/2002.

## Efectividad de la vacuna inactivada de Influenza

La efectividad de la vacuna de influenza depende principalmente de la edad y el estado inmune de quien recibe la vacuna y del grado de similitud entre las cepas virales contenidas en la vacuna y las cepas circulantes. La mayoría de los niños y adultos jóvenes vacunados desarrollan altos títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación luego de la vacunación. Estos títulos de anticuerpos son protectores contra la enfermedad causada por cepas similares a las de la vacuna.

En los adultos menores de 65 años, cuando los virus circulantes son antigénicamente similares la vacuna de influenza previene la enfermedad en aproximadamente 70% a 90% de los casos.

Los niños, a edad tan temprana como 6 meses, pueden desarrollar niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación para influenza, aunque la respuesta de anticuerpos entre niños en alto riesgo de complicaciones relacionadas con influenza puede ser menor que entre los niños sanos. Los estudios con vacuna de influenza inactivada realizados en niños de 1 a 15 años de edad establecen una eficacia entre 56 a 91%, según diversos grupos etarios estudiados por distintos grupos.

En adultos >60 años se estima una eficacia del 58% contra la enfermedad respiratoria por influenza, aunque se considera que la efectividad puede ser algo menor en personas mayores de 70 años. La vacuna también puede ser efectiva para prevenir complicaciones secundarias y reducir el riesgo de hospitalizaciones relacionadas a influenza en <65 años con y sin condiciones médicas de riesgo tales como enfermedad cardíaca y diabetes.

## Indicaciones

Las recomendaciones actuales de ACIP para el año 2003

hacen referencia a los grupos principales a quienes se les debe indicar la vacunación anual para Influenza:

- 1) Grupos que están en riesgo incrementado de complicaciones relacionadas con influenza (ej.: personas  $\geq 65$  años de edad y personas de cualquier edad con enfermedades crónicas).
- 2) Las personas de 50 a 64 años de edad porque este grupo tiene una elevada prevalencia de ciertas condiciones médicas crónicas
- 3) Personas que viven con o cuidan a personas de alto riesgo (ej. trabajadores de la salud y contactos familiares que tienen contacto frecuente con personas de alto riesgo o quienes pueden transmitir influenza a personas de alto riesgo)

La vacuna de influenza tiene indicación absoluta en personas de cualquier edad  $\geq 6$  meses que están en riesgo de complicaciones de gripe. Además, los trabajadores de salud y otras personas (incluyendo contactos familiares) en estrecho contacto con personas de alto riesgo deberían ser vacunados para disminuir el riesgo por transmisión de la influenza de persona a personas de alto riesgo. Esta vacuna también puede ser indicada a cualquier persona mayor de 6 meses a fin de reducir el riesgo de infectarse con influenza.

En la Tabla 1 se describen las indicaciones de vacuna para influenza por grupos:

### Grupos con alto riesgo de complicaciones

#### Adultos y niños mayores de 6 meses con:

- Enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma severo o moderado, displasia broncopulmonar, enfermedad fibroquística.
- Enfermedad cardíaca con repersión hemodinámica.
- Pacientes inmunodeficientes.
- Hemoglobino patías.
- Personas mayores de 65 años.

#### Grupos con riesgo potencial:

- Diabéticos.
- Pacientes con enfermedad metabólica o renal crónica.
- Infección por HIV sintomática.
- Pacientes con terapia prolongada con aspirina (Artritis, reumatoidea, enfermedad de Kawasaki) por el riesgo potencial de desarrollar síndrome de Reye.

Contactos cercanos con pacientes de alto riesgo:

- Personal hospitalario o en centros de atención ambulatoria.
- Contactos familiares de pacientes de alto riesgo.
- Empleados de guarderías, instituciones geriátricas u otros centros de cuidado crónico de pacientes en riesgo.
- Personas que proveen atención domiciliar (enfermeros, voluntarios, etc.)

#### Otros grupos en que puede utilizarse:

- Población general: cualquier persona que quiera disminuir los



riesgos de padecer influenza.

- Niños institucionalizados.
- Mujeres embarazadas: 14 semanas de gestación (algunos autores consideran que la vacuna es segura para cualquier momento del embarazo.)
- No está contraindicada durante la lactancia.
- Personas infectadas con HIV.
- Viajeros:
  - al trópico: deberán vacunarse previamente en cualquier época del año.
  - al hemisferio norte: si viajan entre Octubre y Marzo.
  - al hemisferio sur: si viajan entre abril y septiembre.

Se considera que estos grupos de individuos deben recibir la vacuna todos los años, a menos que exista una contraindicación para ello.

Esta última implica el antecedente de reacciones alérgicas al huevo o sus productos, o antecedentes de reacciones adversas serias a la vacuna antiinfluenza, teniendo en cuenta que si estas reacciones datan de antes de la década del 70, en que las vacunas eran muy impuras, se debe intentar convencer al paciente de que reciba una de las actuales sin mayores temores.

### Efectos y reacciones adversas

Hay dos consideraciones de importancia a tener en cuenta para instruir a los pacientes acerca de esta vacuna:

- 1) La vacuna inactivada de influenza contiene virus muertos no infecciosos, de modo que no puede causar influenza.
- 2) Puede ocurrir enfermedad respiratoria no relacionada a vacuna de influenza después de la vacunación.

El efecto colateral más frecuente es el enrojecimiento del sitio de aplicación que puede durar hasta dos días. Esta reacción es muy leve. Otras reacciones sistémicas descritas son: reacción inmediata (presumiblemente alérgica): puede ocurrir muy rara vez, asma alérgico, angioedema o anafilaxia. Las personas que presenten alguna de estas reacciones deberían evaluarse antes de futuras aplicaciones.

Con respecto a la asociación de Síndrome de Guillain Barré (SGB) con la vacuna de influenza, un estudio realizado en 1992-93 y 1993-94, demuestra que el riesgo relativo de SGB es de 1.7 (entre 1.0 - 2.8 con un Intervalo de Confianza del 95%,  $p=0.04$ ) durante 6 semanas después de la vacunación, representando aproximadamente 1 caso adicional de SGB/1 millón de personas vacunadas. Por lo tanto, las investigaciones realizadas al fecha indican que no hay un incremento sustancial de SGB asociado a vacuna de influenza y que en caso de existir riesgo este no sería mayor a 1 caso adicional/1 millón de personas vacunadas.

### Esquemas de Vacunación, Dosis y Vía de Administración

El esquema de vacunación para influenza varía de acuerdo a los diferentes grupos de edad y condiciones de inmunización previa. En este sentido se debe considerar:

- Niños <9 años de edad sin vacunación previa:  
2 dosis de vacuna separadas por intervalo  $\geq 1$  mes
- Niños que ya han recibido un esquema previo:  
1 dosis anual al comienzo del otoño

Es importante recordar que la vacuna preparada para una estación invernal previa no debería ser usada para proveer protección durante la estación actual.

En la Tabla 2 se describen las dosis por edad y tipo de vacuna a ser administrada:

Indicaciones de vacuna inactivada según edad			
Edad	Dosis	Número de dosis	Tipo
6-35 meses	0,25 ml (7,5g)	2 dosis con 4 o más semanas de intervalo*	split
3-8 años	0,5 ml (15g)	2 dosis con 4 o más semanas de intervalo*	split
9-12 años	0,5 ml (15g)	Una dosis	split
>12 años	0,5 ml (15g)	Una dosis	split o v. entero

\*) a los menores de 9 años se les administrarán dos dosis de vacuna con cuatro semanas de intervalo la primera vez que reciba vacuna antigripal. Si el niño ya ha recibido vacuna antigripal previamente sólo es necesaria una dosis de vacuna.

La vacuna para influenza puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, siempre que se aplique con otra jeringa y en un sitio diferente.

La vacuna antigripal se debe aplicar a comienzos del otoño a las personas de alto riesgo. La mejor época para organizar las campañas de vacunación para las personas de alto riesgo es generalmente a partir de marzo hasta mediados de mayo. La actividad más alta del virus de la gripe se presenta generalmente desde junio hasta principios de septiembre. Altos niveles de actividad de gripe ocurren con poca frecuencia antes de junio. Es muy importante evitar la administración de la vacuna antigripal con mucha anticipación a la temporada de gripe en centros geriátricos, puesto que los niveles de anticuerpos pueden empezar a reducirse pocos meses después de la vacunación. Los programas de vacunación se pueden iniciar tan pronto como se disponga de la vacuna, si es que se anticipa un inicio temprano de la actividad del virus de la gripe.

### Contraindicaciones

Personas con antecedentes de hipersensibilidad anafiláctica a los huevos o a otros componentes de la vacuna,

deben consultar previamente a su médico (quien valorará si se trata de un paciente de alto riesgo, una evaluación alérgica y desensibilización).

Adultos con enfermedad febril hasta que los síntomas se resuelvan (no se contraindica en niños con enfermedad febril leve, catarro o rinitis).

### **Vacunas a virus vivos atenuados**

Las vacunas para influenza a virus vivos atenuados son usadas en Rusia y muy recientemente aprobadas por la FDA para uso en los Estados Unidos.

Existen varias razones por las cuales se piensa que las vacunas a virus vivos atenuados pueden ser beneficiosas. Se requieren pocas partículas virales, dado que se replica en la persona inmunizada. Pueden administrarse por vía intranasal, sin requerir inyecciones. La producción sería menos costosa.

Estas vacunas consisten de virus vivos que replican en el tracto respiratorio superior, que inducen mínimos síntomas (son atenuadas) y que replican pobremente a temperatura del tracto respiratorio inferior (son sensibles a la temperatura). La ventaja posible de estas vacunas es que induce una amplia respuesta inmune a nivel de mucosas y sistémica. Por otra parte su fácil administración y la aceptabilidad de una aplicación intranasal en lugar de intramuscular.

### **Consideraciones a tener en cuenta**

Tanto los profesionales como la población general deberían ser educados y estimulados para mejorar la situación y coberturas de vacunación para influenza.

Los países latinoamericanos deberían evaluar los costos y beneficios de la aplicación de esta vacuna, especialmente para grupos seleccionados de la población.

Las mejores opciones para mejorar las vacunas a virus inactivados en el futuro incluye la purificación de subunidades y la producción de proteínas puras por medio de la tecnología de ADN recombinante que permita la administración de incremento de las dosis de HA y NA, sin generar reactogenicidad significativa; el agregado de administración mucosa para mejorar la inducción de IgA secretoria y la cantidad de anticuerpos en las secreciones respiratorias, teniendo en cuenta que a nivel nasal la IgA constituye el 90% de las inmunoglobulinas presentes, y a medida que se desciende en el tracto respiratorio inferior, la proporción se invierte. Por ello es que pareciera que la administración preteral y nasal podrían tener una razón en el futuro.

## Lecturas sugeridas

- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and Control of Influenza. *MMWR*; April 2003/52(RR08); 1:36
- Bannerman B, Schram K. Influenza immunization program in long term care facilities. *Can J Infect Control* 1992; 7(1):13-15.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza activity. Worldwide and influenza vaccine availability US. *MMWR* 1988; 37:599.
- Centers for Disease Control and Prevention. "Update: Influenza activity. Worldwide. *MMWR* 1989; 37:788.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults > 65 years. United States, 1993. *MMWR* 1996; 45:853-859.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. *Red Book* 1994.
- Couch RB, Keitel WA, Cate TR. Improvement of inactivated influenza vaccines. *J Infect Dis* 1997; 176 (Suppl1):S-5.
- Edwards KM, Smyder P, Thompson JM, et al. *In vitro* production of anti-influenza virus antibody after simultaneous administration of H3N2 and H1N1 cold adapted vaccines in seronegative children. *Vaccine* 1986; 4:50.
- Fedson DS. Influenza prevention and control. Past practices and future prospects. *Am J Med* 1987; 82 (suppl6 A):42.
- Glezen WP, Couch RB. Influenza viruses. In: Evans AS, eds. *Viral Infections of Humans. Epidemiology and control*. 3rd edition. New York; Plenum Press, 1991 :419-449.
- Glezen WP. The pediatrician's role in influenza control. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:615.
- Heilman C, La Montagne JR. Influenza: estado y posibilidades de prevención, tratamiento y control. Vacunas virales del futuro? *J Infect Dis* 1986; 154:711-730.
- Johnson PR, Feldman S, Thompson JM, et al. Immunity to influenza A virus infection in young children: a comparison of natural infection, live cold adapted vaccine, and inactivated vaccines. *J Infect Dis* 1986; 154:121.
- Kaji M, Kaji Y, Ohkuma K, Honda T, Oka T, Sakoh M, Nakamura S, et al. Phase I clinical tests of influenza MDP-virosome vaccine (KD.5382). *Vaccine* 1992; 10:663-667.
- Kashem A, Endoh M, Yano N, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H. *In vivo* antibody response to mucosal (nasal) and subcutaneous stimulation of influenza virus in patients with 19A nephropathy. *Tokai J Exp Clin Med* 1992; 17:23-28.
- Manterola AC. Vacuna antiinfluenza. Presente y futuro de las inmunizaciones. Serie Pal. ter. OPS. 1990:181-188.
- Moldoveanu Z, Clements ML, Prince SJ, Murphy BR, Mestecky I. Human immune responses to influenza virus vaccines administered by systemic or mucosal routes. *Vaccine* 1995; 13:1000-1002.
- Monto AS. Prospects for pandemic influenza control with currently available vaccines and antivirals. *J Infect Dis* 1997; 176 (suppl1):S32-S37.
- Palache AM, Brands R, Schramburg GJM. Immunogenicity and reactogenicity of influenza subunit vaccines prepared in MDCK cells or fertilized chicken eggs. *J Infect Dis* 1997; 176 (suppl1):S20-S23.
- Palese P, Zambora F, Musres T, Nussenzweig RS, Galizia-Sastre A. Development of novel influenza virus vaccines and vectors. *J Infect Dis* 1997; 176 (Suppl1):S45-S49.
- Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccines in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A(H3N2) epidemic. *JAMA* 1985; 253:1136.
- Pyhälä R, Kleemola M, Kumpulainen V, Vartiainen E, Lappi S, Ponka A, Cantell K. Immune response to inactivated influenza virus vaccine: antibody reactivity with epidemic influenza B viruses of two highly distinct evolutionary lineages. *Vaccine* 1992; 10:631-636.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention and control of influenza. *MMWR* 1986; 35:317-325.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention and control of influenza. *MMWR* 1988; 37:361-377.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention and control of influenza. *MMWR* 1989; 38:297.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention and control of influenza. *MMWR* 1998; 47(RR6):1-26.
- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention and control of influenza: Part I, vaccines. *MMWR* 1985; 34:261-275.
- Ruben FL, Akers LW, Stanil ED, et al: Protection with split and whole virus vaccines against influenza. *Arch Intern Med* 1973; 132:568.
- Ruben FL. Prevention and control of influenza. Role of vaccine. *Virology* 1987; 161 :29.
- Ruben FL: Now and Future Influenza Vaccines. Immunization in Adults 1. *Infect Dis Clin of North Am* 1990; 4:1-10.
- Rudenko LG, Slepouskin AN, Monto et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in school children and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *J Infect Dis* 1993; 168:881-887.
- Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G, Yinnon A, Erb S, O'Brien D, Dolin R, Betts RF. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117(8):625-33.



## Vacunas combinadas acelulares de pertusis (Tos Convulsa)

Dr. Eduardo L. López

### Introducción

En los últimos años, se desarrollaron intensas investigaciones para lograr vacunas contra la *B. Pertussis* que fueran protectoras pero que no presentaran los efectos adversos que tiene la vacuna de células enteras contra el agente etiológico de la tos convulsa.

En este sentido el primer gran avance se estableció cuando se pudo aislar los diversos componentes bacterianos de la *B. pertussis*, encontrándose que el elemento fundamental en la patogenia de la tos convulsa es la presencia en el bacilo de Bordet Gengou de la toxina pertúsica (TP) conocida previamente como el Factor estimulante o promotor de la linfocitosis (FPL), cabe destacar que esta toxina no está presente en la *B. parapertussis*.

La toxina de pertussis está compuesta por un protómero A (S1) que es el componente activo responsable de las actividades biológicas de la toxina que se observan en el cuadro 1 y además presenta una fracción oligomera B formada por cinco monómeros (S2, S3, S4, S4, S5) cuya función principal es unir la toxina al epitelio ciliar respiratorio. Sin embargo es fundamental que la toxina este íntegra para que tenga acción patógena, dado que la fracción A no ejerce acción sino está unida con el oligómero B.

Si bien toda la actividad patogénica de la toxina pertúsica no está definitivamente entendida se considera que facilita la adherencia de la *Bordetella* al epitelio ciliar respiratorio y además es inmunogénica y actúa como un toxoide cuando es inactivada por procedimientos químicos o genéticamente.

Si bien la toxina es clave en la patogénesis, es necesario destacar que otros elementos biológicos son importantes en la enfermedad de tos convulsa. Así la adherencia de la bacteria al epitelio ciliar se efectúa por medio de las hemoaglutininas filamentosas (HAF) fimbrias (aglutinógenos especialmente 1, 2 y 3), pertactina (PRN) y quizás

otras proteínas. Aparentemente las adhesinas mas importantes sean la TP y las HF. Las características biológicas se describen en la tabla 1.

Un aspecto interesante en la patogenia de esta enfermedad, es que con el aislamiento de estos componentes se ha podido explicar los hallazgos clínicos respiratorios de esta enfermedad pero la patogénesis de la encefalopatía que puede complicar la tos convulsa permanece sin dilucidar, aunque los mecanismos involucrados incluyen hipoxemia secundaria a los paroxismos severos, hipoglucemia, microhemorragias, etc.

### Epidemiología de la tos convulsa

La tos convulsa es una enfermedad endémica en países donde las campañas de vacunación no se han cumplido en forma eficiente y sostenidas a lo largo del tiempo, con brotes epidémicos cada 2 a 5 años (habitualmente cada 3 a 5 años), revelando que el microorganismo continúa circulando por la comunidad. No hay una definitiva estacionalidad de la enfermedad, aunque algunos autores plantean la eventualidad que ocurren mayor número de casos en los meses de invierno.

Ocurre una mayor incidencia y mortalidad en mujeres que en varones, no habiendo una explicación clara de la causa, se ha sugerido que en los primeros seis meses de vida la vía aérea, especialmente la laringea sea de un mayor diámetro en los varones como consecuencia de mayores niveles de testosterona, con el consiguiente menor riesgo de obstrucción. Otra posible explicación pueda ser diferencias en la respuesta inmune entre ambos sexos.

La *B. pertussis* se adquiere por transmisión directa de secreciones respiratorias, siendo una enfermedad altamente contagiosa: alrededor del 90% de los convivientes susceptibles pueden adquirir la enfermedad y en los contactos



escolares, el riesgo de enfermarse oscila entre el 50 al 80%. Si bien la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, los lactantes y niños pequeños son los mas susceptibles, esto está dado en parte, a que los anticuerpos maternos contra la toxina pertusica y HAF desaparecen luego del cuarto mes de vida. Recientemente en aquellos países en donde la vacunación es amplia y con adecuadas coberturas, la enfermedad se presentó en adolescentes y adultos incluso en individuos que habían recibido la vacunación. En este sentido, diversos estudios demostraron que en adolescentes y adultos, el único signo de presentación fue tos que en general duró no menos de seis días. En aquellos individuos que presentaron este hallazgo clínico, se les encontró títulos elevados de Anticuerpos antipertussis entre el 21 al 16%. Incluso en mucho de estos individuos, los síntomas pueden ser menores que habitualmente no se los tiene en cuenta. Si bien no se sabe la magnitud del impacto de esta infección en adolescentes y adultos, la mayoría de los autores coinciden que los adultos infectados son fuente de transmisión de la enfermedad como quedó demostrado en el brote de Chicago en 1993, en donde las madres fueron reservorios y fuente de infectividad para sus hijos.

La causa de estas infecciones en individuos adultos ya vacunados se cree que esta dado por la disminución de la inmunidad en los individuos vacunados en la niñez y parecería que la infección natural daría lugar a una respuesta inmunológica y de mayor duración, no obstante se debe recordar que estudios en Alemania se observaron casos de tos convulsa no típica en adultos que habían padecido la inmunidad en el pasado.

## Cuadro Clínico

La coqueluche ó tos ferina es una infección bacteriana del aparato respiratorio capaz de producir 350.000 muertes por año en el mundo. En Argentina se denuncian, según el promedio de los últimos años, alrededor de 2.000 casos/año pero es muy posible que la cifra sea mayor. Es causada por un bacilo gramnegativo, la *Bordetella pertussis*. El hombre es su único huésped.

La OMS la define como una enfermedad con tos paroxística de  $\geq 21$  días con cultivo que confirme infección por *B. pertussis* o serología que evidencie infección por dicho germen, o con un conviviente con cultivo positivo con comienzo de la tos dentro de los 28 días antes o después del caso en estudio.

Se trata de una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por contacto respiratorio estrecho, una persona susceptible tiene una probabilidad del 90 al 100% de enfermarse luego de un contacto cercano con tos convulsa. Después de una exposición intensa un 50% de los indivi-

duos adecuadamente inmunizados o que padecieron la enfermedad desarrolla infección subclínica. El 35% de los casos ocurre en menores de 6 meses y el 60% de pacientes tiene menos de 5 años de edad.

El periodo de incubación es de aproximadamente 10 días con un rango de 6 a 20 días. Al comienzo los síntomas son indistinguibles de otras infecciones del aparato respiratorio, la fiebre por lo general es baja durante todo el curso de la enfermedad. Posteriormente aparece tos progresiva que evoluciona a paroxismos graves con un estertor característico, seguido frecuentemente por vómitos. Generalmente esta etapa dura entre 2 a 6 semanas para luego disminuir gradualmente, no obstante la tos sin paroxismos puede durar varias semanas más. En los niños menores de 6 años las manifestaciones clínicas clásicas habitualmente están ausentes, pero la apnea con tos es común.

Se ha confirmado por diferentes estudios que adolescentes y adultos jóvenes padecen la enfermedad. En este grupo etario la presentación clínica es más inespecífica con ausencia de estadios tan marcados como presencia de sofocación, paroxismos y emesis posterior al acceso de tos. Por lo tanto, es posible que los jóvenes y adultos jóvenes al no padecer el cuadro clínico característico pero igual tener la infección pueden transformarse en transmisores de la enfermedad y portadores de la *B. pertussis*. Se debe recordar que el 25% de los casos se infectan de hermanos mayores o adultos.

La complicación más frecuente de la coqueluche es la neumonía, que es responsable del 90% de las muertes en niños menores de 3 años que padecen la enfermedad. La otitis media también es una complicación habitual y generalmente producida por *Streptococcus pneumoniae*. Como consecuencia de la hipoxia cerebral relacionada con asfixia pueden presentarse convulsiones y coma. Se ha asociado la presencia de esta patología con la activación de tuberculosis latente.

El diagnóstico se hace principalmente en el periodo paroxístico por la clínica. El recuento de glóbulos blancos está elevado (20.000- 50.000/mm<sup>3</sup>) con linfocitosis absoluta, dato que es característico en este periodo de la enfermedad. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados perihiliares, atelectasias o enfisema, aunque ninguno de estos hallazgos resultan típicos. El diagnóstico específico depende del cultivo del bacilo, y la etapa de mayor aislamiento del mismo es durante el periodo catarral y es raramente encontrado después de la cuarta semana de enfermedad. Cabe mencionar que en el periodo de estado o paroxístico es común encontrar cultivos negativos, particularmente si el paciente ha recibido antibióticos previos o vacunación.

Se puede realizar diagnóstico serológico midiendo el título de aglutininas, en el que siempre se requieren dos muestras, se trata de una prueba indirecta y poco sensible. Otro test serológico es el ELISA, que parecería ser de gran ayuda en los pacientes con cultivos negativos cuyos síntomas persisten más de 3 semanas, demostrando aumento de IgA o IgG contra los antígenos específicos del germen. La inmunofluorescencia directa de las secreciones nasofaríngeas es de baja sensibilidad y de especificidad variable y requiere experiencia para su diagnóstico. En la actualidad el Libro Rojo de la Academia Americana de Pediatría no la considera una técnica confiable. Se está investigando la técnica de PCR de las secreciones nasofaríngeas para *B.pertussis*, y aparece como una prueba prometedora y útil.

Según la OMS la evidencia serológica de infección está dada por el aumento significativo de anticuerpos IgA o IgG por ELISA contra toxina pertussis o FHA en muestras pareadas de suero.

Frente a un niño con accesos espasmódicos de tos se deben considerar algunos diagnósticos diferenciales tales como bronquiolitis, fibrosis quística, tuberculosis, neumonía y otras enfermedades que producen linfadenopatía con compresión extrínseca de la vía aérea. La aspiración de un cuerpo extraño puede producir paroxismos de tos. El diagnóstico diferencial puede realizarse teniendo en cuenta el comienzo brusco de los síntomas y los hallazgos radio-lógicos y endoscópicos. *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* y adenovirus son agentes etiológicos de cuadros clínicos que resultan indistinguibles de aquellos producidos por *B.pertussis*.

El tratamiento es principalmente sintomático. En el período catarral la administración de eritromicina es fundamental, ya que disminuye la gravedad del cuadro. Su dosis es de 40 a 50 mg/kg/día cada 6 horas (dosis máxima 2 g/día) durante 14 días, así se logran negativizar los cultivos en 5 días. Una alternativa posible sería trimetoprima-sulfametoxazol, 8 mg/kg/día-40 mg/kg/día, cada 12 horas. También los nuevos macrólidos pueden ser alternativas válidas en el tratamiento.

El paciente debe permanecer en aislamiento respiratorio durante 5 días después de haber iniciada la terapia con eritromicina. Si no se administran antimicrobianos se debe aislar hasta 3 semanas posteriores al comienzo de los paroxismos. Algunos autores recomiendan indicar eritromicina por un período de 14 días a todos los convivientes y contactos estrechos, particularmente en el hogar, guarderías, etc., independientemente de la edad y el estado inmunológico, con el objeto de limitar la diseminación de la *B.pertussis*.

Se ha demostrado que la enfermedad no ofrece inmunidad

permanente; también se ha observado que las reinfecciones son frecuentes y pausisintomáticas y se considera que estas reinfecciones podrían prolongar la inmunidad otorgada tanto por la vacuna como por la enfermedad natural.

### COMPONENTES ACTIVOS BIOLÓGICAMENTE Y ANTIGÉNICOS (I)

Componente	Localización y estructura	Función
Toxina pertussis (PT/FPL).	Una proteína de envoltura que es liberada en los tejidos.	Sensibilidad a la histamina, FPL, ↑ la secreción de insulina.
Fimbria (FIM) exaglutinógenos.	Proteínas de superficie con múltiples serotipos. La mayoría localizados en fimbrias.	Adherencia, son serológicamente activas y Ac anti-FIM podrían proteger contra enfermedad.
Endotoxina (LPS).	Envoltura.	Idem a otras endotoxinas.

Infectología - Hospital de niños

1

### COMPONENTES ACTIVOS BIOLÓGICAMENTE Y ANTIGÉNICOS (II)

Componente	Localización y estructura	Función
Hemoaglutinina filamentosa (FHA).	Es una proteína de superficie.	Mediador en la adherencia de BP al epitelio ciliar. Es inmunogénica.
Citotoxina traqueal (TCT).	Glicoproteína traqueal derivada de peptidoglican de la BP.	Es tóxica en traquea. Cilioestasis. Aumenta la producción de IL-1.
Pertactina (PRN).	Proteína de 69 KD.	Adherencia al epitelio ciliar. Es inmunogénica.

Infectología - Hospital de niños

2

### COMPOSICIÓN DE OCHO VACUNAS ACELULARES (DaPT) EVALUADAS EN RECIENTES ESTUDIOS CLÍNICOS

Empresa	Abreviatura	PT (µg/dosis)	PT (µg/dosis)	PT (µg/dosis)	PT (µg/dosis)
Amvax	AM-1	40	-	-	-
Connaught-US (C-Bik)	CU-2	23.4	23.4	-	-
Pasteur-Mérieux	PM-2	25	25	-	-
SKB	SKB-2	25	25	-	-
SKB	SKB-3	25	25	8	-
Wyeth-Lederle	WL-4	35	35	2	0.8
Connaught-Canada	CC-5	10	5	3	5 (2 y 3)

Infectología - Hospital de niños

3

### FACTORES DE VIRULENCIA IMPLICADOS EN LA PATOGENESIS DE LA TOS CONVULSA

Factores de virulencia	bvg-regulación
<b>Moléculas de adhesión</b>	
• Hemoaglutinina filamentosa (FHA).	+
• Pertactina (PRN).	+
• Fimbria (FIM).	+
• Toxina pertussis (PT).	+
<b>Toxinas</b>	
• Citotoxina traqueal (TCT).	-
• Toxina pertussis (PT).	+

Infectología - Hospital de niños

4

### PATOGENESIS DE LA TOS CONVULSA

Mecanismo	Responsable
• Inhalación de B. pertussis.	Enfermo pausintomático.
• Adherencia al epitelio ciliar nasofaríngeo, traqueal y bronquial.	FHA, PRN, FIM, PT?
• Parálisis ciliar y pérdida del epitelio ciliar.	TCT.
• Producción de toxinas y protección de la BP de la fagocitosis.	TCT, PT, ACT.
• Infección intracelular.	??

Infectología - Hospital de niños

5

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA TOS CONVULSA

Produce 350.000 muertes/año.  
Una persona susceptible tiene una chance entre el 90-100% de enfermarse, luego de un contacto cercano con tos convulsa. Después de una exposición intensa, un 50% de los individuos adecuadamente inmunizados o que padecieron la enfermedad desarrollan infección subclínica.  
Varios estudios actuales han confirmado que adolescentes y adultos jóvenes vacunados pueden padecer la enfermedad en forma atípica.

Infectología - Hospital de niños

6

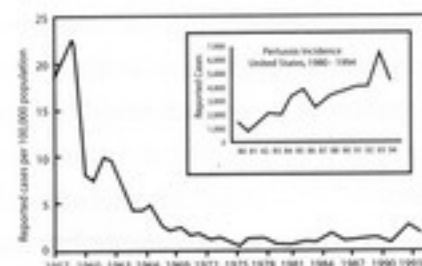
### EPIDEMIOLOGÍA Y RESERVORIOS EN LA TOS CONVULSA

En nuestro país es una enfermedad endémica, con brotes que ocurren cada 2 a 5 años.  
Los anticuerpos maternos desaparecen luego de las 16 semanas de vida.  
En individuos vacunados, en países con vacunación sostenida en el tiempo, alrededor del 25% padecen infección por B. Pertussis, con escasos signos.  
Los adultos y adolescentes son reservorios y transmisores del bacilo. El 28% de los casos de pertussis en EEUU > 10 años.

Infectología - Hospital de niños

7

### INCIDENCIA DE TOS CONVULSA Y MORTALIDAD EN EE. UU. (1957-1994)\*



\* Black S et al. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:586-589

Infectología - Hospital de niños

8



### INMUNIZACIÓN CON DPT (BACTERIA ENTERA)

#### Principios Generales (I)

El componente pertussis está formado por una suspensión de toda la BP incluyendo el LPS en concentración de  $10 \times 10^9$  organismos/ml. Las bacterias crecen por centrifugación y el concentrado de bacterias es lisado y parcialmente detoxificado por calor y/o químicamente. Luego de 3 dosis la eficacia oscila entre 80-85% según datos históricos.

Infectología - Hospital de niños

9

### INMUNIZACIÓN CON DPT (BACTERIA ENTERA)

#### Principios Generales (II)

No todas las vacunas DPT tienen la misma eficacia. Los estudios comparativos (evaluando DaPT) mostraron que las vacunas europeas tenían mayor eficacia que las de origen norteamericano. Eficacia: vacuna EE.UU. 48-86% vs. vacunas europeas 96-98% (3 dosis) con 4ta dosis la eficacia alcanza a EE.UU. > 85%. El mayor problema de esta vacuna está dado por su reactogenicidad.

Infectología - Hospital de niños

10

### VACUNA DE CELULAS ENTERAS DE B. PERTUSSIS

El primer estudio se efectuó en las I. Faroe demostrándose que la vacuna no sólo protegía contra la enfermedad sino que también disminuía la intensidad de la gravedad. La mayoría de los trabajos revelan una eficacia entre el 83 al 96% luego de tres dosis. La eficacia se demostró en aquellos países que decidieron dejar de vacunar como Japon (1975) y Reino Unido (1975) y Suecia (1979), donde se observaron aumentos notables de la enfermedad.

11

### INMUNIDAD DE LA VACUNA DE CÉLULAS ENTERAS (B. PERTUSSIS)

La protección disminuye a la mitad, luego de 8 a 12 años de recibir la vacunación. La duración depende del número de dosis y de las vacunas empleadas.

12

### DPT (CÉLULAS ENTERAS): EFICACIA EN BROTES Y DURACIÓN DE LA INMUNIDAD

La eficacia luego de tres o mas dosis es entre 80 al 90%, en brotes.

En aquellos que contrajeron la enfermedad, a pesar de la inmunización, la enfermedad fue leve y con un número menor de complicaciones. Parecería que esta vacuna produciría inmunidad de rebaño. Hay < número de casos en comparación con su inmunogenicidad.

13

### REACCIONES ADVERSAS DE LA DPT (CÉLULAS ENTERAS)\*

Convulsiones (< 48 hs. post-inyección): 1/1750 dosis administradas.

Episodio hipotónico-hiporrespuesta (colapso o "shock-like"): 1/1750 dosis administradas. Sin embargo, otras observaciones indican que varía entre 3.5 a 291 casos/100.000 inmunizaciones.

Parecería que no provoca secuelas neurológicas.

Llanto prolongado, persistente (> a 3 hs. de duración): aparentemente es observado 1/100 dosis administradas. Su causa y significado es desconocido.

Encefalopatía aguda: ocurre 0.5 - 10.5 casos/1.000.000 dosis administradas

\*Red Book. 1997, pp.402-405. MMWR Marzo 28, 1997

Infectología - Hospital de Niños

14

### ESTUDIO DE EFICACIA E INMUNOGENICIDAD CON DPaT EN EL MUNDO

Entre 1986 y 1992 se efectuaron 9 estudios con vacunas acelulares para eficacia y seguridad en distintos países.

Todos los estudios se comparó contra DPT, pero de distintos fabricantes.

La mayor dificultad para interpretar estos estudios fue que se utilizaron distintos parametros de evaluación y diferentes definiciones de enfermedad.

15

### ESTUDIOS EFECTUADOS CON VACUNA DE PERTUSSIS ACELULAR\*

Componente	Lugar	Versus	Eficacia
Monocomponente	Estocolmo	TP+FHA	80% <sup>1</sup>
Toxina Pertussis	Goteborg	3 dosis	55-71% <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cultivo Positivo.

<sup>2</sup>71% cuadro clásico. 55% en cuadros leves con cultivo positivo.

\*Sweden pertussis vaccines group. Lancet 1988; 1:955-60.

\*Trollfors B, Taranger J et al. N Engl J Med 1995; 333:1045-5.

Infectología - Hospital de Niños

16



## ESTUDIOS EFECTUADOS CON VACUNA DE PERTUSSIS ACELULAR\*

Componente	Lugar	Versus	Eficacia (%)
PT + FHA	Estocolmo (Biken)	PT	80
PT + FHA	Munich (Biken)	DPT (Behring)	93 (63-99) vs. 96 (71-100)
PT + FHA	Estocolmo (SKB)	DPT (Conn-USA)	59 (31-66) vs. 48 (37-58)
PT + FHA	Senegal (PM)	DPT (PM)	85 (62-93) vs. 96 (84-99)

\* Los estudios con dos componentes evaluaron con distintos parámetros, por lo tanto es difícil comparar

Infectología - Hospital de niños

17

## PROBLEMAS CON LOS ESTUDIOS CON DOS COMPONENTES

- Un estudio no efectuó comparación.
- Se utilizaron distintas vacunas con células enteras (DPT) con eficacia no comparable.
- La TP se detoxificó con distintos métodos.
- Para la definición de tos convulsa se utilizaron diferentes parámetros (ej: caso control en Munich; Senegal: contactos; etc.)

Infectología - Hospital de niños

18

## DEFINICIÓN DE CASO SEGÚN OMS

Se definió como tos convulsa una enfermedad con tos paroxística de  $\geq 21$  días, con cultivo que confirme infección por *B. pertussis* o serología que evidencie infección por dicho germen, o con un conviviente con cultivo positivo con comienzo de la tos dentro de los 28 días antes o después del caso en estudio

Infectología - Hospital de niños

19

## EVIDENCIA SEROLÓGICA DE INFECCIÓN SEGÚN OMS

Aumento significativo de anticuerpos IgA o IgM por ELISA contra toxina pertussis o FHA en muestras pareadas de suero

Infectología - Hospital de niños

20

## ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS COMPONENTES, CINCO COMPONENTES\* Y VACUNA A CÉLULAS ENTERAS

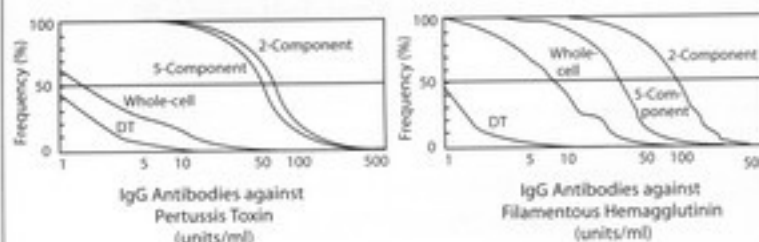
Lugar: Suecia  
n=9829 niños  
• 2 componentes (PT+FHA): 2566  
• 5 componentes (PT+FHA+PRN+FIM 2 y 3): 2587  
• DPT (Connaught): 2102  
• DT (Swedish): 2574  
Dosis: 3 (2-4-6 meses)  
Proveedores: 2 componentes: SKB  
5 componentes: PMC

\* Gustafsson L et al. N Engl J Med 1996; 334:349-55

Infectología - Hospital de niños

21

## ANTICUERPOS POST-VACUNACIÓN CON VACUNA DE PERTUSSIS ACELULAR (I)\*

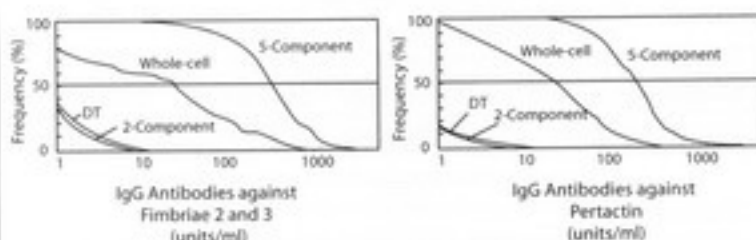


\* Gustafsson L et al. N Engl J Med 1996; 334:349-55

Infectología - Hospital de niños

22

## ANTICUERPOS POST-VACUNACIÓN CON VACUNA DE PERTUSSIS ACELULAR (II)\*



\* Gustafsson L et al. N Engl J Med 1996; 334:349-55

Infectología - Hospital de niños

23

## REACCIONES ADVERSAS EN VACUNADOS CON DPT vs. DT\*

Reacción	Grupo DPT n=15752 (%)	Grupo DT n=764 (%)	P
Local			
• Enrojecimiento	5891 (37)	60 (7.6)	< 0.001
• Edema	6411 (41)	60 (7.6)	< 0.001
• Dolor	8018 (51)	78 (9.9)	< 0.001
Sistémicas:			
• Fiebre ( $\geq 38^\circ$ C)	3605 (46)	27 (90)	< 0.001
• Obnubilación	4962 (31.5)	117 (15)	< 0.001
• Irritabilidad	8412 (54)	177 (23)	< 0.001
• Llanto persistente	488 (3)	5 (0.7)	< 0.003

\* Cherry J J Infect Dis 1996; 174:259-64

Infectología - Hospital de niños

24

### EFFECTOS ADVERSOS DEL ESTUDIO DE SUECIA\*

n=163 efectos adversos que contraindicaron dosis posteriores

	DPT No.	2 comp. + 5 comp. + DT No.	P
Llanto inconsolable	23	0-4	< 0.001
Temp. rectal ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )	28	2-7	< 0.004
Cianosis general	4	0	0.04
Severas reacciones locales + sint. generales	13	1	0.001

Las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo DPT comparado con las otras tres vacunas

\* Gustafsson L. et al. N Engl J Med 1996; 334:349-55

Infectología - Hospital de niños

25

### EFICACIA DE LAS DISTINTAS VACUNAS\*

Seguimiento = 21 a 24 meses

Casos de tos convulsa	2 comp.	5 comp.	DPT	DT
3 dosis	159	59	149	371
$\geq 1$ dosis	165	65	159	385
Eficacia				
3 dosis	58.9 %	85.2 %	48.3 %	
$\geq 1$ dosis	58.8 %	84.3 %	48.3 %	

\* Gustafsson L. et al. N Engl J Med 1996; 334:349-55

Infectología - Hospital de niños

26

### ESTUDIO DE DOS COMPONENTES DE DPaT (TP Y HAF) EN SENEGAL

Tipo de estudio: doble ciego, randomizado, caso/control. Período de estudio: 1990-1994.

Se utilizó la definición de OMS.

Eficacia de dos componentes: 74%

Eficacia de DPT: 92%.

Mayor eficacia en > 18 meses que en < 18 meses

Significativos menores efectos secundarios con DPaT que con DPT.

27

### ESTUDIO DE DOS COMPONENTES DE DPaT (TP Y HAF) EN SENEGAL

No hay estudios de largo plazo sobre la duración de la inmunidad. La mayoría de los estudios son de cuatro años de seguimiento.

Es altamente probable que sea necesario vacunar con una dosis de pertusis acelular en la adolescencia.

Hay datos recientes de la eficacia de las vacunas acelulares en brotes entre adolescentes.

28

### CONCLUSIONES (I)

- Todas las vacunas de pertusis acelulares son definitivamente menos reactogénicas que la DPT a células enteras.
- Parecería que de los estudios disponibles surge que la vacuna de un componente es menos efectiva que la de dos componentes (PT+FHA).
- Las vacunas de cuatro y particularmente cinco componentes son las más efectivas.

Infectología - Hospital de niños

29

### CONCLUSIONES (II)

- Las vacunas a células enteras parecerían presentar diferente eficacia luego de 3 dosis.
- Las clásicas DPT europeas muestran mayor eficacia que algunas vacunas acelulares.
- El uso combinado de DaPT con PRP-T (Hib) + IPV disminuye los títulos de Ac, parecería no tener relevancia.
- El costo puede ser un serio impedimento para el uso generalizado de las vacunas acelulares.

Infectología - Hospital de niños

30

## Vacuna Polio Oral vs. Polio Inyectable

Dr. Roberto Debbag

### Introducción

La poliomielitis es una enfermedad infecciosa aguda que en su forma más severa afecta al sistema nervioso central, destruyendo las motoneuronas de la médula espinal, lo que genera parálisis flácida. Aunque la mayoría de las infecciones por poliovirus son subclínicas, cuando produce enfermedad severa, ésta es incapacitante y no tiene tratamiento.

En la primera mitad del siglo, la poliomielitis paralítica registró un creciente número de casos, y recién en 1940 se reconocieron los tres serotipos distintos de virus que provocan la infección. En 1955, Jonas Salk elaboró la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV), y en 1961 se autorizó al Dr. Sabin la utilización de la vacuna oral atenuada (OPV). En 1987 se aprobó, en EE.UU., una nueva vacuna de poliomielitis inactivada con mayor inmunogenicidad, denominada eIPV (enhanced  $\text{CE}$  potenciada).

La introducción de las vacunas, en las décadas del 50 y del 60, hizo posible el control de la enfermedad en diversas partes del mundo, ejemplo de esto, es lo que ocurrió en las Américas, donde el último caso de poliomielitis salvaje ocurrió en 1991 en Perú. Por otro lado la Organización Mundial de la Salud (OMS) certificó, en 1994, que los países americanos están libres de esta enfermedad. En el mundo, la iniciativa de erradicar la poliomielitis a través de programas estratégicos ha producido, una reducción en el número de los casos demás del 99% desde mediados de la década del 80, y una disminución drástica en el número de países endémicos, estimándose la erradicación de la enfermedad para los próximos años.

Cabe mencionar que los casos de poliomielitis que se registran actualmente en las Américas son posteriores a la vacunación con OPV. Si bien el riesgo es relativamente bajo, aproximadamente 1 de cada 750.000 niños que reciben la primera dosis de OPV adquieren poliomielitis postvacunal.

Según datos del Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC), se estimaba que entre 1997 y el 2000 se hubiesen producido, en EE.UU., 30-40 casos de poliomielitis postvacunal si continuaban utilizando las vacunas orales. La parálisis asociada a la vacunación antipoliomielítica oral ha hecho que en varios países del mundo, incluido EE.UU., se hayan reevaluado las políticas nacionales de prevención, ejemplo de esto es que el Comité Asesor de Inmunizaciones de EE.UU. (ACIP) concluyó, en 1997, que existían tres opciones de políticas de vacunación: a) utilización de esquemas secuenciales de vacuna antipoliomielítica inactivada (eIPV) y vacuna antipoliomielítica oral (Sabin), b) esquema exclusivo de Sabin oral, y c) esquema exclusivo de eIPV. A partir del año 2000 EE.UU. decidió utilizar exclusivamente esquema con eIPV sin dosis posteriores de OPV.

En esta publicación desarrollaré la prevención de la enfermedad, analizando los aspectos relacionados con las vacunas, eficacias, seguridad, recomendaciones, ventajas y desventajas de las vacunas y finalmente si es necesario el cambio en la Argentina hacia las vacunas inactivadas.

### Prevención

La poliomielitis ha alcanzado, en la primera mitad del siglo, proporciones de pandemia. Durante la década del 50, cuando se produjeron la mayor cantidad de casos, se introdujo en EE.UU. la primera vacuna antipoliomielítica inactivada (Salk 1955). A partir de ese momento se comenzó a observar una declinación de 37 a 0,8 casos por cada 100.000 habitantes, en 1961. Luego, entre 1961 y 1962 se utilizó la vacuna antipoliomielítica oral (Sabin-OPV) la que reemplazó rápidamente a la inactivada. Finalmente en 1987 se desarrolló la vacuna eIPV con una excelente inmunogenicidad, la cual es actualmente utilizada en los EE.UU. y otros países, en forma exclusiva para la prevención de la poliomielitis.



## Vacuna antipoliomielítica oral (OPV)

La vacuna antipoliomielítica oral contiene cepas de virus atenuado de los tres serotipos de poliovirus (serotipo 1, 2 y 3). Desde su aprobación, en 1962 en EE.UU., ha sido la vacuna utilizada y elegida en los programas primarios de vacunación. Esta vacuna ha demostrado que más del 95% de los vacunados que reciben tres dosis desarrollan inmunidad para los tres serotipos, y aproximadamente el 50% produce anticuerpos para los tres serotipos luego de recibir una dosis. Esta vacuna produce además inmunidad local del tracto gastrointestinal (producción de IgA secretoria a nivel faringeo e intestinal), lo que brinda un alto grado de protección a la reinfección de otros poliovirus salvajes. La eficacia de esta barrera se documenta a través de estudios experimentales en individuos sanos previamente vacunados, a los que se los enfrentó a nuevas dosis de OPV y el resultado fue una disminución de la excreción viral.

La vacuna trivalente contiene por lo menos 1.000.000, 100.000 y 600.000 TCID<sub>50</sub> de las cepas Sabin de poliovirus 1, 2 y 3 respectivamente. El tipo 2 se administra en bajas concentraciones debido a que se replica más eficientemente en el intestino y puede interferir con la respuesta inmune a los otros tipos.

### Eficacia y Efectividad

La vacuna OPV ha demostrado ser eficaz, no solo en la protección individual, sino que, también, su uso ha producido la interrupción de circulación del virus salvaje en la mayoría de los países del mundo.

En relación, a la efectividad, en los últimos años se evaluó, por un lado el hecho que la vacuna OPV tenga un real impacto en la población a través de la denominada inmunidad de rebaño y por el otro lado, la relevancia de la interferencia del virus vacunal con otros enterovirus en el intestino. La denominación de inmunidad de rebaño, se basa en que al existir eliminación de virus vacunal por material fecal y al estar éste, en contacto con individuos susceptibles, estos se inmunizarían y por lo tanto generaría que poblaciones susceptibles no vacunadas o incompletamente vacunadas se inmunicen indirectamente. La controversia sobre esto ocurre por varias razones, una es que de los 3 serotipos, el 2 se transmite fácilmente, no ocurriendo lo mismo con el 1 y el 3, que son los más virulentos, además se documentó que el efecto inmunizador solo ocurre en los contactos familiares y no en los comunitarios. Por lo tanto se desconoce el actual y real impacto poblacional.

La interferencia de virus vacunal con otros enterovirus, ha sido demostrada en países con climas tropicales (Brasil)

donde la incidencia de infección por enterovirus es mayor y por lo tanto existiría una competencia que afectaría finalmente la efectividad de la OPV, requiriéndose un mayor número de dosis para alcanzar los mismos niveles de protección que en regiones donde la incidencia de infección por enterovirus es menor.

### Seguridad de la Vacuna OPV

La vacuna OPV al contener serotipos virales atenuados y al no ser estable en el intestino humano, tiene la propiedad de revertir su capacidad patogénica (neurotrópica) a través de mutaciones, pudiendo generar parálisis posterior a la vacunación en el individuo o en sus contactos. Este es uno de los actuales problemas en países donde se logró la eliminación del virus salvaje. Los casos de poliomielitis paralítica asociada a vacuna (PPAV) fueron observados luego de la introducción de la vacuna de poliovirus atenuada (Sabin). El riesgo de parálisis asociada a la vacuna es de aproximadamente 1 caso cada 2.400.000 dosis distribuidas de vacuna Sabin. Se estima que esto correspondería a 1 caso cada 750.000 primeras dosis administradas de OPV. En las personas inmunocompetentes, el riesgo de parálisis asociada a la vacuna con la primera dosis es 7 a 21 veces más alto que para dosis subsecuentes. En las personas inmunodeficientes, principalmente en las que tienen alteraciones de los linfocitos B (agammaglobulinemias o hipogammaglobulinemias), el riesgo es mayor en casi 7000 veces más que para los pacientes cuyos mecanismos de defensas son normales. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas de los linfocitos B, los que presentan inmunodeficiencias combinadas y los que reciben corticoides durante periodos prolongados son los más comúnmente afectados por PPAV.

Desde 1961 se produjeron en EE.UU más de 260 casos; más precisamente, durante el período comprendido entre 1980 y 1994 fueron reportados 125 casos de PPAV, 49 de los cuales se produjeron en niños sanos, 40 en contactos sanos de vacunados, 6 en personas calificadas como contactos comunitarios y 30 casos se produjeron en personas inmunodeficientes. En la Argentina combinando datos epidemiológicos (frecuencia de PPAV, nacimientos anuales, número de dosis administradas según grupo etario, etc.) se producirían potencialmente alrededor de 2 casos por año. Las cifras oficiales no lo demuestran, debido seguramente al sub registro que existe en los últimos años.

Según un estudio realizado en América Latina publicado en el Boletín de la OMS en 1995, en los países latinoamericanos existiría mayor riesgo o un mayor número de casos de PPAV debido a la implementación rutinaria de campañas



masivas para la erradicación de la poliomielitis. También se demostró que el riesgo de dosis subsecuentes en Latinoamérica parece ser sustancialmente mayor que en EE.UU.

### **Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV)**

Desde su introducción en EE.UU en 1955, la IPV fue ampliamente utilizada produciendo una alta tasa de reducción en el número de casos (Figura 1).

Posteriormente a la introducción de la vacuna OPV, la vacuna IPV representó aproximadamente el 2% del total de las vacunas distribuidas en EE.UU., hasta el año 2000, donde se volvió a utilizarla exclusivamente. En 1987 se mejoró la inmunogenicidad de la vacuna inactivada original desarrollándose la eIPV.

De los niños que reciben tres dosis de eIPV a los 2, 4 y 18 meses de edad, entre el 99 y el 100% desarrolla anticuerpos séricos para los tres serotipos a los seis meses de edad, es decir dos meses después de administrada la segunda dosis. Existen además datos que confirman que del 90 al 100% de los niños presentan títulos de anticuerpos protectores después de la administración de dos dosis, es decir que la eIPV es más inmunogénica a dosis individual y también luego de la tercera dosis comparada con OPV. En Suiza, personas que recibieron cuatro dosis de eIPV tenían títulos de anticuerpos en más del 90% de los casos luego de 25 años posteriores a la administración de la cuarta dosis.

### **Eficacia y Efectividad**

En varios países se ha demostrado la eficacia y la efectividad de la vacuna eIPV, cuando se utiliza en esquemas exclusivos o secuenciales (eIPV (EOPV)).

Dentro de los países que utilizan eIPV están Francia, EE.UU., Canadá, Italia, Egipto, Finlandia, Suiza, Dinamarca, Israel, Nueva Zelanda, etc. Uno de los ejemplos de eficacia de la vacuna se ve en la experiencia francesa, en donde luego de la introducción de eIPV en 1983, tiempo en que existían todavía casos de poliomielitis salvaje proveniente de inmigrantes africanos, no se han registrado caso de poliomielitis desde 1989, es decir se logró la erradicación de la enfermedad con eIPV.

Otros datos de efectividad se describieron en Holanda donde luego de la introducción de poliomielitis salvaje, la enfermedad ocurrió en personas no vacunadas, no observándose casos en los protegidos con eIPV.

Algunos autores relatan que con vacuna eIPV existiría algún grado de protección o inmunidad de rebaño, debido a que por un lado se produce también inmunidad local (faringe) con disminución de la excreción y por el otro lado

la utilización ha demostrado en los EE.UU., durante los primeros años de su uso, una reducción en el número de casos en población vacunada y no vacunada.

### **Seguridad de la vacuna eIPV**

Luego de la administración de eIPV es imposible que se produzcan poliomielitis postvacunales con los procedimientos actuales de fabricación y control. La utilización de eIPV en esquemas puros y en secuenciales produce una reducción significativa en el número de casos de parálisis posterior a la vacunación con OPV.

Facilidades de administración y costos de las vacunas antipoliomielíticas Existe un cierto grado de confusión en referencia a la facilidad de administración de vacunas antipoliomielíticas. Esto se desprende del concepto de que una de ellas es de administración oral y la otra inyectable, y por lo tanto el primer pensamiento, es que la vacuna OPV es más fácil de aplicar. Esto es un error, ya que primero se debería establecer en que contexto se analiza. Por ejemplo la vacuna OPV es más fácil de administrar en los operativos de intensificación de vacunación, como son los Días Nacionales o Campañas de vacunación casa por casa, es decir en donde se debe administrar vacunas a un alto número de niños en tiempos cortos (días o semanas). Pero si se analizan la facilidad de administración en el contexto de programas de vacunación rutinaria, con la disponibilidad de vacunas combinadas que incluyen eIPV (DPT-Hib-IPV o DPT-Hib-IPV-HB) es más fácil ya que se utilizan menos productos biológicos por cada niño y por lo tanto menor número de intervenciones de administración.

Otro concepto que no siempre es analizado claramente es el del costo de las vacunas antipoliomielíticas, y se cree que las vacunas inactivadas tienen un costo mayor a la OPV. Esto no es así, ya que las vacunas combinadas que incluyen eIPV tienen un costo menor al compararlas con vacunas cuádruples más OPV. Por ejemplo, en el sector privado en la actualidad este último esquema cuesta 8 a 10 pesos más que la vacuna quintuple (DTaP-Hib-eIPV).

### **Tiempo de Cambio en la Prevención**

Ventajas y Desventajas de las Vacunas Antipoliomielíticas Mucho se ha escrito sobre este punto, y no siempre se coincide con el análisis de cada una de las ventajas y desventajas. A continuación se resumen cada una de ellas.

#### **Ventajas OPV**

- Generación de Inmunidad local (faringea e intestinal)
- Inmunidad de rebaño?

- Fácil administración en Días Nacionales o Campañas de Vacunación

#### eIPV

- Mayor inmunogenicidad a menor número de dosis
- Fácil administración cuando se utilizan vacunas combinadas
- Termoestable

#### Desventajas OPV

- Capacidad del virus de mutar y producir parálisis posterior a la vacunación
- Logística complicada en cuanto a su termolabilidad, conservación y administración
- Interferencia por competición con otros enterovirus en el intestino
- Requiere 3 administraciones para acceder a eficacia completa
- Requiere repetición de dosis si el niño vomita ó regurgita dentro de los 30 minutos luego de la administración

#### eIPV

Sin inmunidad intestinal

Pobre inmunidad de rebaño

### Esquemas de vacunación

Existen en la actualidad tres tipos de esquemas, dos que utilizan exclusivamente OPV o eIPV y el tercero denominado secuencial, ya que utiliza para las primeras dosis eIPV y luego los refuerzos vacunales con OPV. Los esquemas exclusivos de eIPV han demostrado como mencionáramos anteriormente ser eficaces y tener la ventaja de eliminar la probabilidad de parálisis posterior a la vacunación OPV.

Los esquemas secuenciales han sido utilizados en los últimos años en diferentes países con el objetivo de disminuir (no eliminar) el riesgo de PPAV en los niños que reciben OPV. Estos esquemas secuenciales de dos dosis de eIPV y vacuna oral en la tercera y cuarta dosis han sido empleados en países como Italia, Israel, Dinamarca, Hungría, Lituania etc.

En lo referente a la inmunogenicidad, diferentes investigadores han evaluado que una a tres dosis de eIPV seguida de una a tres dosis de OPV son esquemas altamente eficaces para proteger contra la poliomielitis y reducir el índice de parálisis asociada a la vacunación oral (ver Tabla). La mayoría de los estudios realizados con dos dosis de eIPV demuestra que se inducen anticuerpos y se alcanzan niveles de protección en más del 90% de los vacunados. Por ejemplo, si bien una dosis de OPV o de eIPV no se asocia con un aumento significativo en los títulos de anticuerpos neutralizantes en los niños a los dos meses de

vida, el 95% o más tienen títulos protectores luego de dos dosis de cualquiera de las dos vacunas o sus combinaciones. Por otro lado, la eIPV seguida de OPV induce inmunidad de la mucosa del tracto gastrointestinal similar a la producida por los esquemas exclusivos de OPV.

Todos estos datos sugieren que la inmunidad intestinal se adquiere luego de recibir dos dosis de OPV en el esquema secuencial. Por lo tanto, es efectiva en la protección a la infección y a la reinfección, y produce una disminución de parálisis asociada a vacuna.

¿En la Argentina es necesario el cambio en la utilización de vacunas antipoliomielíticas?

Diversas son las razones por las cuales, en diferentes países del mundo se produjo el cambio a vacunas antipoliomielíticas inactivadas. En algunas circunstancias hacia los esquemas secuenciales y en otras a los esquemas exclusivos con eIPV. Pero la pregunta es si en la Argentina es necesario?

La respuesta es clara y simple y es SÍ. Las bases racionales están analizadas en los párrafos anteriores, pero a modo de resumen me parece interesante y clave transmitir el porqué del cambio. Una de las razones más relevantes es la necesidad de evitar o eliminar el riesgo de poliomielitis posterior a la administración de vacuna OPV, por cuestiones éticas e inclusive legales. Otra es la necesidad de tener a la población infantil con altos niveles de protección, los que podrían ser logrados, inclusive de forma más fácil y seguramente más económica con vacunas combinadas que incluyan eIPV. Este mayor nivel de protección se basa en que por un lado la vacuna eIPV con menor número de dosis logra mayores niveles de anticuerpos que OPV, y esto en nuestro país, donde no se conoce exactamente cual es la tasa de vacunados en forma completa, es de suma importancia.

Por el otro lado las vacunas combinadas pueden lograr mayor cobertura por tener menor número de biológicos a utilizar y ser más fácil instrumentar estrategias de vacunación (evitando efectos de confusión etc.).

Finalmente y como reflexión ¿En la prevención de la poliomielitis, lo más importante es tener a las poblaciones protegidas con altos niveles de cobertura, a través de las vacunas, sea cual sea la que se elija (si esta es más segura y genera más beneficios, aún mejor), más que esperar los efectos de rebaño o que la inmunidad local sea la que evite la reinfección de una comunidad.

**Vacuna doble viral en adolescentes y adultos: ¿se justifica?**  
***Debate con integrantes del panel***

---

Discusión entre el panel





## Uso de vacunas en niños inmunosuprimidos Hemato-Oncológico

Dra. Noemí A. Rivas

### Introducción

La bibliografía internacional menciona que en la infancia existe un alto índice de inmunodeficiencias secundarias. Patologías como el HIV, niños con medicación inmunosupresora (corticoides a altas dosis y en forma prolongada), diabetes, síndrome nefrótico, enfermedades del colágeno y especialmente las **enfermedades malignas de la infancia** (tumores sólidos y líquidos como las leucemias agudas y los linfomas) condicionan este estado.

### Definiciones

#### Inmunidad específica:

Capacidad de respuesta a ante antígeno de un patógeno o vacuna. Se relaciona con los linfocitos B y T.

#### Inmunidad inespecífica:

Capacidad de respuesta de reaccionar ante desafíos diversos. Se relaciona con complejos mecanismos de la inmunidad humoral y celular que interactúan con opsoninas derivadas del complemento.

#### Inmunización activa:

Se relaciona preferentemente con la administración de una vacuna.

#### Inmunización pasiva:

Se relaciona preferentemente con la administración de gamma globulina.

### Consideraciones generales

Las enfermedades malignas de la infancia, comparándolas con otras inmunodeficiencias primarias o adquiridas pediátricas, se consideran como de **grado máximo de inmunosupresión con la inmunidad completamente diezmada en la etapa de trasplante**.

Los niños con cáncer agregan otras causas que aumentan

el estado de inmunosupresión: la vulnerabilidad provocada por la **disrupción las barreras naturales defensivas cutáneo mucosas, la alteración de la inmunidad celular y humoral** (por acción de la enfermedad maligna), **la disminución del número de neutrófilos** y su acción deficiente por **disminución del quimiotaxismo y la capacidad de ingestión de los PMN** frente a las bacterias (leucemia mielocítica y la Enfermedad de Hodgkin). La alteración de los linfocitos T ya sea en número y en calidad aumentan la susceptibilidad para infecciones virales o fúngicas. No existe una reducción marcada de las inmunoglobulinas o de los componentes del complemento, en los pacientes con leucemias agudas o linfomas, pero luego esta inmunidad se compromete como consecuencia de la quimioterapia.

De esta compleja interrelación de factores y las alteraciones inmunológicas, el niño con cáncer se convierte en un huésped muy susceptible de enfermarse por diversas infecciones y a veces la posibilidad de prevenirlas resulta difícil.

Paralelamente, en la actualidad se aumenta las posibilidades de curación de la enfermedad maligna mediante la implementación del trasplante que paradójicamente incrementa más el estado de riesgo de inmunosupresión. Los avances de la inmunología molecular actual, la biotecnología y la farmacología inmunosupresora han impactado significativamente en la terapéutica del trasplante de órganos sólidos y / o de las células de la médula.

En los niños con trasplantes, la posibilidad de infección varía en relación a los diferentes periodos desde el trasplante. En ocasiones los patógenos pueden ser prevenidos mediante la vacunación.

La decisión de inmunizar con vacunas, su dosificación y frecuencia y el momento óptimo aún está sujeto a controversias. Esto es especialmente destacable en el caso de pacientes trasplantados en los que la experiencia del seguimiento prospectivo supera escasamente una década.

## Momento para indicar vacunas

En pacientes con leucemias, algunas vacunas deben ser indicadas al diagnóstico de la enfermedad de base, antes de la 1ª o 2ª quimioterapia. En la tabla 3 se menciona, tipo, tiempo y dosis de vacunas en la infancia.

En caso de pacientes en plan de trasplante hay vacunas que se indican al dador (trasplante heterólogo).

En los pacientes con trasplantes de células progenitoras, el máximo riesgo de infección es en el período de reconstitución post- radioquimioterapia ablativa.

El receptor de estas células se encuentra en un estado de alteración profunda de la inmunidad celular y humoral que muy lentamente irá recobrando su sistema inmunológico.

Durante este tiempo no se encuentra en condiciones de generar respuesta efectiva luego del ser vacunado.

Los pacientes que reciben trasplante de órganos sólidos se encontrarán además bajo medicación inmunosupresora por largo tiempo, con el objetivo, entre otros, de evitar la enfermedad de rechazo injerto vs. huésped.

Cualquiera sea el período y la patología maligna que llevó al niño a este estado de inmunosupresión hay pautas aceptadas referentes las inmunizaciones comunes que deben tenerse en cuenta. Los datos principales se objetivizan en tabla 1.

TABLA 1

### Características, tipo de vacunas y sus principales observaciones

Vacuna	Tipo	Observaciones
<b>BCG</b>	<b>Vacuna viva</b>	<b>Contraindicada</b>
Cólera	Inactivada	Adm. en casos necesarios
DPT	Inactivada + toxoide	Segura para administrar
Haemophilus influenzae b	Polisacárida	Segura para administrar
Influenza	Inactivada viral	Segura para administrar
IPV	Inactivada viral	Segura para administrar
Meningocócica	Polisacárida	Segura para administrar
Triple viral : <b>Sarampión</b>	<b>V.vivos atenuados</b>	<b>Contraindicada</b>
<b>Rubéola</b>	<b>V.vivos atenuados</b>	<b>Contraindicada</b>
<b>Paperas</b>	<b>V.vivos atenuados</b>	<b>Contraindicada</b>
OPV	<b>V.vivos atenuados</b>	Contraindicada
Plaga	Inactivada	Adm. en casos necesarios
Neumocócica	Polisacárida	Segura para administrar
Rabia	Inactivada viral	Segura para administrar
<b>Varicela*</b>	<b>V.vivos</b>	<b>Contraindicada</b>
Tifoidea	Inactivada	Adm. en casos necesarios
<b>Fiebre amarilla</b>	<b>V.vivos</b>	<b>Contraindicada</b>

Existe a pesar de ellos situaciones, en las que el acto vacinal está universalmente aceptado.

De la observación de la tabla 1 se destaca que todas las vacunas a microorganismos vivos están contraindicadas, sin embargo debe conocerse situaciones especiales.

**Varicela**, puede considerarse como excepción, ya que bajo protocolo prospectivo en algunos Centros de

Referencia, se realiza vacunación al niño con LLA, siendo el protocolo altamente exigente para vacunar. En el Japón varios centenares de niños leucémicos fueron vacunados bajo protocolo, con dos dosis obteniéndose una seroconversión del 58% luego de la primera dosis y 92% luego de la segunda. En niños con trasplante renal la seroconversión alcanzó 92%. Las condiciones para vacunar en niños con LLA que se encuentre en remisión completa, con QMT suspendida 2 semanas antes, con linfocitos de 700/mm<sup>3</sup> el día de la vacunación. Paralelamente, los padres que no tuvieron varicela y los hermanos que asisten a la escuela se deben recibir vacuna contra la varicela.

La "Ring Vaccination" recomendada por la revista de la Academia Americana de Pediatría (2001), establece la vacunación precoz a los convivientes no vacunados en contacto con una caso índice de varicela, es decir, vacunar contra varicela antes de las 96hs. de la exposición, es una medida efectiva. Cuanto más cercano al contacto sea la vacunación mejor la posibilidad de evitar que la enfermedad se produzca o que determine una forma muy leve. Sarampión muy escasa la bibliografía en niños leucémicos, sin embargo en casos donde el riesgo de contraer la enfermedad existió (brote epidémico) se ha vacunado bajo protocolo en leucemias en remisión, dado que la mortalidad por virus salvaje supera el 70%. Los Ac. post vacunación oscilaron entre 2 y 128.

**Parotiditis** la experiencia en Japón demostró seroconversión y no se detectaron efectos adversos en pacientes receptores de trasplantes de médula.

**Rubeola** no hay trabajos realizados pero se mencionan niños vacunados por error, que presentaron artritis prolongada. En contrapartida, no se registraron efectos adversos en receptores de trasplante de médula. La escasa casuística no permite sacar conclusiones.

**Poliomielitis** indicada la Salk.

**Fiebre amarilla** No hay datos en niños con cáncer. La inmunización en desnutridos severos demostró la falta de seroverión.

## Otras consideraciones

- Pacientes que reciban trasplante de sólidos y hay que vacunar con virus vivos realizar la vacunación lo antes posible
- La respuesta se relacionará con el órgano que se trasplanta
- Hay algunas diferencias entre los pacientes con trasplantes de órganos sólidos o de células hematopoiéticas, pero en general, comparten las mismas indicaciones
- Inciden en la respuesta inmunogénica el tipo de tejido injertado y la manipulación del mismo, la compatibilidad HLA dador y receptor, la enfermedad de base y

el tratamiento

- La reinmunización no está indicada antes de los 6 meses luego del trasplante médula ósea
- Las vacunas a virus vivos solo se realizan a los 2 años del trasplante autólogo y hasta 3 años del trasplante alogénico y en ningún caso de enfermedad injerto vs. huésped
- El GM-CSF es adyuvante para la vacuna del virus influenzae mejores respuestas a los 4 meses de realizado el trasplante

## Vacunas pre - trasplante

Se consideran obligatorias para el receptor DT, vacunas antineumocóccica, vacunas A-influenzae, vacuna hepatitis B, vacuna hepatitis A, vacunas antisarampionosa. La vacuna antivariélica en trasplante de órgano sólido, bajo protocolo en niños susceptibles puede indicarse; aunque es escasa la bibliografía y no hay datos en adolescentes o adultos. Las vacunas a virus vivos no se contraindican, si se dan con un tiempo prudencial, antes de trasplante.

## Vacunas post – trasplante

Dt cada 5 años o 10 años; la antineumocóccica cada 3 a 5 años, la vacuna antigripal en abril de cada año y la vacuna de la hepatitis B según serología con 2º dosis

## Contactos convivientes

A – influenzae, VVZ a hermanos o padres susceptibles, MMR a niños susceptibles.

Contra la poliomielitis se debe Indicar SALK y evitar OPV (sino es posible evitar el contacto por 1 mes post-vacunación).

En la Tabla 2 se objetivizan el tipo de vacuna y posibilidad de respuesta acorde a tipo de trasplante (los resultados que se exponen pertenecen mayoritariamente a los estudios en adultos).

TABLA 2

### Tipo de vacuna, población, respuesta.

<b>Virus Influenzae</b> (no induce rechazo)	Trasplante renal	18-60%
	Trasplante cardíaco	A 33% y B 67%
	Trasplante alogénico con 1 dosis	Rta. 64%
	Trasplante autólogo con 3 dosis	Rta. 100%
<b>Antineumocóccica</b> (una dosis pre-trasplante, mejor niveles de Ac.)	Trasplante renal	
	Conjugada 0 - conjugada 30-60d	80-90%
	Polisacárida 6-8 s 3-5 años	
Combinación hepativalente (2)-23 valente (2)		

<b>Hepatitis B</b>	Trasplante renal	Rta. Pre Tx 44-86% Rta. Post-Tx 18-86%
	Trasplante cardíaco	Rta. Pre Tx 50-90% Rta. Post-Tx 5-13%
	<b>Trasplante hepático</b> <b>Niños:73%</b>	Rta. Pre-tx 13-54% Rta. Post-Tx 7-23% (doble dosis)
<b>Varicela</b>	<b>En lista de espera Tx renal: 2 dosis separada x 1 a 2 meses (mínimas 2 dosis; 3 meses antes del trasplante renal)</b>	Con vacuna la incidencia y severidad fueron menores
<b>Hepatitis A</b>		Rta. 98.2%

\*\* La doble dosis que se utiliza en adultos tiene pérdida rápida de Ac. Deben dosarse Ac. y si estos son < 10mUI/ml se indica una dosis "booster", no así cuando los Ac. son > a 10mUI/ml; de todos modos, la doble dosis resulta atinente ya que la interrelación con la inmunidad celular pareciera proteger contra la infección, minimizándose el riesgo de la duración acortada de la inmunidad relacionada a Ac.

TABLA 3

### Vacunas, tiempo, dosis y observaciones en niños oncohematológicos

Vacuna	QMT inducción	Mantenimiento	1m. suspendidos corticoides	3m. suspendida QMT	Observaciones
DPT	Si	Si	Si	Si	2,4,6,18m y 6 años
IPV	Si	Si	Si	Si	2,4,6,18m y 6 años. Vacunar a contactos
Hib	Si	Si	Si	Si	2,4,6 y 18m
Hepatitis B (doble dosis)	Si	Si	Si	Si	0,1 y 6 meses
Neumococo			Si	Si	<2años, ref: Saños
Varicela	No	LLA bajo protocolo	Si	Si	>12 años: 2 dosis. <12años: 1 dosis. Vacuna a contactos
DT	Si	Si	Si	Si	6 y 14-16años
Meningococo	Si	Si	Si	Si	>4años
Influenzae (A subU)	Si	Si	Si	Si	0 y 30 d
Hepatitis A	Si	Si	Si	Si	>1 año
OPV	No	No	No	Si	2,4,6,18m y 6 años.
MMR	No	No	No	Si	1 y 6 años
BCG	No	No	Si	Si	6 y 16 años

### En conclusión

- Las vacunas a microorganismos vivos están contraindicadas. Solo bajo protocolo en Centros de Referencia, se vacuna contra varicela bajo criterios muy estrictos. Con brote de sarampión, la vacunación bajo protocolo pudiera estar indicada.
- La vacuna contra varicela de los convivientes o la "ring vaccination" luego de la exposición está recomendada



- La reactogenicidad a la vacuna de hepatitis B, es menor, de allí que se vacune con doble dosis esto conlleva el riesgo de pérdida de los Ac. más precozmente Es recomendable dosar Ac.
- La respuesta a la vacuna antigripal en los leucémicos es buena y debe indicarse siempre.
- Los pacientes trasplantados, tienen una respuesta que varía acorde al órgano que se trasplanta.

La vacunación con vacunas de riesgo es una decisión que debería ser tomada en consenso del Equipo médico (epidemiólogo, infectólogo, oncohematólogos y el pediatra de cabecera). Conocer riesgos vs. beneficios, es necesario, dando la información pertinente a los padres.

## Uso de vacunas en niños inmunosuprimidos no Hemato-Oncológico (Presentación Ciudad de Rosario - Santa Fé)

Dr. Hugo Paganini

### Introducción

Durante la última década hemos asistido a grandes avances en la prevención de las enfermedades infecciosas. Asimismo, han aparecido nuevas patologías que producen alteraciones en las defensas (ej. infección por el virus de la inmunodeficiencia humana) y una mayor cantidad de enfermos con trastornos inmunitarios debido a los tratamientos con drogas inmunosupresoras.

Esto ha motivado un gran avance en el desarrollo de nuevas indicaciones de las vacunas y el advenimiento de nuevos agentes inmunizantes para este grupo especial de pacientes.

Es importante, antes de realizar una indicación de una vacuna a un paciente inmunocomprometido, conocer las características de la enfermedad del niño y de cada vacuna en especial para no producir efectos indeseables en los pacientes a inmunizar. Este capítulo se referirá a las vacunas en el niño inmunocomprometido, excluyendo a las enfermedades hemato-oncológicas y los pacientes transplantados.

### 1. Vacunas en el paciente esplenectomizado

El bazo ejerce una función protectora contra las infecciones por dos mecanismos: 1) como forma parte del sistema fagocítico, tiene la propiedad de destruir las bacterias, sobre todo aquellas capsuladas, 2) contribuye a producir anticuerpos, particularmente las IgM, para contrarrestar las infecciones bacterianas.

Diferentes causas pueden producir la pérdida de la función del bazo: la ruptura del bazo debido a los traumatismos, la esplenectomía por enfermedad esplénica o hematológica y el hipersplenismo asociado a alguna de las enfermedades oncohematológicas son las más frecuentes.

Los pacientes esplenectomizados tienen mayor riesgo de

padecer infecciones, muchas de las cuáles son severas (ej. sepsis) causando alta mortalidad.

Los microorganismos capsulados como el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* b, la *Neisseria meningitidis*, y bacterias como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Pseudomonas aeruginosa* son las responsables de las infecciones en niños esplenectomizados.

Las infecciones en los niños con esplenectomía pueden ser fatales. La sepsis por alguno de los microorganismos señalados previamente puede producir una mortalidad de hasta el 50%. Por lo tanto la prevención de las infecciones es un punto clave para evitar tales complicaciones.

La educación del paciente y su familia es fundamental; la alarma frente a la presencia de fiebre alertará para la consulta.

La profilaxis antibiótica con penicilina o amoxicilina en forma permanente permite prevenir infecciones severas. Las vacunas son una parte importante de esta prevención. Se recomienda administrar a estos pacientes las vacunas en forma previa a la esplenectomía. El momento ideal para su administración es en forma previa a la realización de la esplenectomía (más de 15 previos a la realización de la misma). Se recomiendan las siguientes vacunas:

- Vacuna antineumocócica: la vacuna heptavalente en los menores de 2 años y la vacuna en base a polisacáridos (en los mayores de 2 años) son las indicadas.
- Vacuna contra *Haemophilus influenzae* b
- Vacuna antimeningocócica: se indicará la vacuna que contiene 4 serotipos (A,B,C, W135) o la que contenga el serotipo predominante en el momento de la esplenectomía (ej. prevalencia de serotipo C indicar vacuna contra este serotipo).

## 2. Diabetes

Actualmente permanece en debate si los niños con diabetes tienen mayor riesgo de padecer infecciones. Diversos tests realizados in vitro sobre la función inmunológica de los pacientes diabéticos, muestran resultados conflictivos. Igualmente, debido a que estos pacientes tienen una enfermedad de afectación sistémica y que las infecciones pueden agravar su enfermedad de base se recomienda inmunizarlos especialmente.

Diferentes estudios han demostrado que la inmunización no altera el metabolismo de la glucosa ni provoca efectos adversos significativos sobre estos pacientes (ej. mayor incidencia de cetoacidosis diabética).

La respuesta a los antígenos es buena y la vacunación alcanza buena tasa de anticuerpos sanguíneos. La vacunación contra *S. pneumoniae* y la inmunización anual contra la gripe son las recomendadas.

## 3. Enfermos renales crónicos

Históricamente los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no son vacunados en forma adecuada. Por ejemplo, un estudio demostró que un 71% de los pacientes sometidos a trasplantes de riñón no están vacunados adecuadamente al momento del trasplante. La posibilidad de reactivación de su enfermedad renal de base, la aparición de rechazo en los pacientes transplantados, o la dificultad para alcanzar una seroconversión adecuada frente a los patógenos administrados por vacunas son los principales argumentos esgrimidos para no vacunar a estos pacientes.

En la última década han sucedido avances significativos en la investigación de vacunas en este tipo de pacientes. Estos estudios han demostrado una significativa protección contra enfermedades que producen alta mortalidad en los pacientes con enfermedad crónica del riñón.

Para la recomendación del uso de vacunas en los pacientes con ERC deberán considerarse diversos marcos de situación:

1. Pacientes con Síndrome nefrótico
2. Pacientes con tratamiento inmunosupresor, no transplantados: por el uso de corticoides o inmunosupresores
3. Pacientes con trasplante de riñón (no incluidos en este informe)

1. Los pacientes con **Síndrome nefrótico** tienen mayor predisposición a padecer infecciones por *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae* tipo b y *Staphylococcus sp.* No se ha demostrado en forma fehaciente hasta la actualidad que este tipo de pacientes padezca inmunosupresión. Diversos reportes han documentado

una alteración en la inmunidad humoral, pero se necesitarán estudios mejor realizados y con metodología más exacta para aseverar este concepto.

2. **Tratamiento inmunosupresor:** el uso de inmunosupresores diferentes a los corticoides contraindica la administración de vacunas a gérmenes vivos y se debe esperar al menos 3 meses luego de finalizada la quimioterapia para indicar las vacunas y asegurarse la seroconversión.

3. **El trasplante de riñón** (ver apartado correspondiente).

## Recomendaciones para el uso de vacunas en los pacientes con ERC

Tipo de vacuna	Enfermedad renal		ERC sin inmunosupresión
	Altas dosis de corticoides	Bajas dosis de corticoides	
DTP	SI	SI	SI
Sabín	NO	SI	SI
Salk	SI	SI	SI
Triple viral	NO	SI	SI
BCG	NO	SI	SI
Hepatitis B	SI	SI	SI
Hepatitis A	SI	SI	SI
Influenza	SI	SI	SI
Varicela	NO	SI	SI
Antimeningocócica	SI	SI	SI
Antineumocócica	SI	SI	SI
Haemophilus	SI	SI	SI

DTP: difteria, pertussis, tétanos

## 4. Inmunodeficiencias Congénitas

Durante los últimos años, y debido a los grandes avances en genética molecular, se ha podido avanzar en forma importante en el diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias primarias de los niños. Estos cuadros pueden diagnosticarse en base a los antecedentes familiares en forma precoz y en la mayor parte de las situaciones luego de la aparición de infecciones recurrentes o por patógenos oportunistas.

Las inmunodeficiencias congénitas se pueden dividir en:

- Defectos de los linfocitos B
- Defectos de los linfocitos T
- Inmunodeficiencias combinadas (B + T)
- Defectos de los granulocitos
- Déficits del complemento

La experiencia con el uso de vacunas en este grupo de pacientes es limitada. En forma general las vacunas bacterianas elaboradas con microorganismos vivos y las que contienen virus vivos están contraindicadas en pacientes con trastornos congénitos de la función inmunológica. Se han producido infecciones fatales causadas por el virus de



la poliomielitis, el virus del sarampión y el Bacilo de Calmète-Guérin en este tipo de pacientes. Las vacunas constituidas por patógenos inactivados están indicadas en este grupo de niños. Es importante remarcar que un problema adicional se produce en los niños con alteración de la inmunidad humoral. Estos pacientes no tienen buena capacidad de respuesta inmune con producción adecuada de anticuerpos y, además, requieren para su tratamiento gammaglobulina en forma supletoria que puede interferir con los antígenos administrados.

Especial atención debe ponerse en los contactos de estos pacientes. No se los debe inmunizar con agentes que contengan patógenos vivos (ej. vacuna Sabin) debido al riesgo potencial de transmisión de la infección a sus contactos. Ante cualquier contacto con una enfermedad infecciosa, y debido a que la respuesta a las vacunas está disminuida en niños inmunodeficientes, se deberá proceder como si no estuvieran vacunados y realizar las medidas de prevención en base a este precepto.

## 5. Vacunas en el niño que toma corticoides

Los corticoides, sobre todo cuando son administrados en forma crónica y a altas dosis, producen alteración de la inmunidad, especialmente de la celular. Es importante tener presente que pueden darse diferentes situaciones:

- Niño previamente sano que toma corticoides a dosis de mantenimiento (dosis bajas o moderadas) durante un período inferior a 2 semanas, que utilizan dosis bajas o moderadas de corticoides de acción rápida o aplicados en forma tópica (crema, colirios, inhalados), pero que no tienen enfermedad de base inmunosupresora: puede recibir todas las vacunas, incluidas aquellas a virus vivos.
- Niños sanos que son tratados con altas dosis de corticoides sistémicos: no debe recibir vacunas a virus vivos. No se conoce con exactitud cuál es la dosis y el tiempo requerido de tratamiento con corticoides para considerar a un niño inmunosuprimido. Se estableció que si toma una dosis de prednisona a 2mg/kg o más o una dosis total diaria mayor a 20 mg se considera al paciente inmunocomprometido. Cuando el tiempo de administración del corticoide es mayor a 2 semanas debe considerarse al paciente en riesgo para recibir vacunas a virus vivos.
- Niños que tienen enfermedad de base inmunosupresora y que reciben corticoides en forma sistémica o local como tratamiento, no deben recibir vacunas a virus vivos.

## 6. Niños infectados con el virus de la Inmunodeficiencia Humana

Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo

aumentado de padecer complicaciones asociadas a algunas enfermedades prevenibles por vacunas, por lo que su inmunización es de fundamental importancia. Algunos estudios han sugerido que las inmunizaciones con algunas vacunas como la antigripal o la antitetánica podría activar las células T, y por lo tanto, generar un aumento en la susceptibilidad de los CD4, lo que, en consecuencia, provocaría un posible incremento transitorio de la carga viral. Sin embargo, otros estudios no han demostrado este efecto con la vacuna antigripal, y se considera que esta variación en los resultados de los diferentes ensayos podría estar relacionada con el número previo de CD4 y con la terapia antiretroviral recibida en el momento de la vacunación.

Las siguientes vacunas están indicadas en los pacientes VIH positivos:

- Vacuna DPT: esta vacuna puede ser administrada a pacientes VIH positivos de acuerdo con el esquema tradicional. Para refuerzos después del ingreso escolar corresponde utilizar la vacuna doble de adultos. La respuesta frente a la toxina diftérica es menor que los pacientes no VIH positivos, particularmente aquellos pacientes que tienen bajo títulos de CD4.
- Vacuna antipoliomielítica: deberá utilizarse la vacuna inactivada (IPV o vacuna Salk) debido a que la vacuna Sabin tiene mayor efectos adversos por estar constituida por virus vivos. El esquema será a los 2,4,6,18 meses y el ingreso escolar.
- Vacuna triple viral (antisarampionosa, antiparotídica, antirubeólica): esta vacuna está indicada en todos los niños que tengan más de un 15% de CD4. Particularmente el sarampión es una infección severa en este grupo de pacientes y por tal motivo está indicada la vacuna. Deberá realizarse la inmunización al año de edad y un refuerzo previo al ingreso escolar. El nivel de protección de la vacuna puede ser insuficiente por tal motivo ante el contacto con un enfermo de sarampión deberá indicarse la profilaxis con gammaglobulina en todos los casos.
- Vacuna BCG: la OMS recomienda la vacunación de todos los individuos en países en vías de desarrollo con alto riesgo para tuberculosis, sin embargo, en caso de recién nacidos de madres VIH positivas, es conveniente diferir la vacunación hasta que pueda establecerse si el niño está infectado o no. La vacuna BCG puede producir efectos adversos severos en estos niños (ej. BCG diseminada).
- Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* b: los pacientes VIH positivos tienen menor tasa de seroconversión y disminución más rápida del título de anticuerpos que los niños sanos. Debe inmunizarse a estos niños con el esquema normal y en aquellos mayores de 5 años no vacunados previamente, debe indicarse 2 dosis separadas de uno a dos meses de intervalo.

- Vacuna antihepatitis B: está recomendada en estos niños. Existen pocos datos en la literatura sobre la dosis exacta a administrar. Deberá indicarse 3 dosis (0,2 y 6 meses).
- Vacuna antineumocócica: los niños infectados con el VIH tienen mayor incidencia de infecciones neumocócicas. Deberá indicarse la vacuna precozmente (2 meses de vida) y luego completar el esquema con dosis a los 4,6 y 18 meses de vida. La tasa de respuesta parecería ser menor que en los niños sanos.
- Vacuna antigripal: la gripe puede causar alta mortalidad en estos niños, por lo tanto está indicada en forma anual. La respuesta inmunológica depende del nivel de CD4 del paciente.
- Vacuna antivariela: el Comité asesor de inmunizaciones de USA (ACIP) recientemente recomendó administrar la vacuna contra la varicela a todos los niños VIH positivos con más de 25% de CD4 debido a que la enfermedad causa alta mortalidad en los niños que las padecen.

#### **En resumen:**

- La indicación de vacunas en pacientes inmunocomprometidos es clave para prevenir infecciones graves.
- Deberá valorarse cada tipo de inmunosupresión y considerar los costos y beneficios de su administración.
- En forma general, las vacunas que contengan bacterias o virus vivos están contraindicadas en este tipo de pacientes, salvo situaciones en particular.

## Referencias

1. Active and passive immunization. Immunodeficient and immunosuppressed children. Report of the Committee on Infectious Diseases. In: Red Book. 24<sup>th</sup>. Illinois: Elk Grove Village; 2000:50-59.
2. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1999;48:1-59.
3. Gruber WC. Immunizations in the immunocompromised host. In: Clinical management of infections in Immunocompromised infants and children. Patrick C. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pag: 511-537.
4. Katz SL. Immunizations for HIV-infected children. In: Pediatric AIDS. Pizzo PA, Wilfert CM. Williams & Wilkins, Philadelphia, 3<sup>rd</sup> ed 1998, pag: 543-553.
5. Pirofski LA, Casadevall A. Use of live vaccines for active immunization of immunocompromised host. Clin Microb Rev 1998; 11: 1-26.
6. Recommendations of the Advisory committee on Immunization practices (ACIP) use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993; 42 (RR-4): 1-24.
7. Ajjan N. Las vacunaciones. Laboratorios Pasteur Merieux. 1991, tercera edición.
8. Steele RW. Current status of vaccines and immunoglobulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994;8:7-10.
9. Burroughs M, Moscona A. Immunization of Pediatric Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Clin Infect Dis* 2000;30:857-69.
10. Dennehy PH, Jost EE, Peter G. Active immunizing agents. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases. 4<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 1998; pag: 2731-2769.
11. Fivush BA, Neu AM. Immunization guidelines for pediatric renal disease (review). *Semin Nephrol* 1998;18:256-263.